

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 469**

51 Int. Cl.:  
**C07D 271/06** (2006.01)  
**A61K 31/4245** (2006.01)  
**A61P 37/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09718505 .2**  
96 Fecha de presentación: **03.03.2009**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2262782**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.12.2010**

54 Título: **Derivados novedosos de aminometilbenceno**

30 Prioridad:  
**07.03.2008 WO PCT/IB2008/050841**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**26.10.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**26.10.2012**

73 Titular/es:  
**ACTELION PHARMACEUTICALS LTD. (100.0%)**  
**Gewerbstrasse 16**  
**4123 Allschwil, CH**

72 Inventor/es:  
**BOLLI, MARTIN;**  
**LESCOP, CYRILLE;**  
**MATHYS, BORIS;**  
**MUELLER, CLAUS;**  
**NAYLER, OLIVER y**  
**STEINER, BEAT**

74 Agente/Representante:  
**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 389 469 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Derivados novedosos de aminometilbeceno

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a agonistas del receptor S1P1/EDG1 de fórmula (I) y su uso como ingredientes activos en la preparación de composiciones farmacéuticas. La invención también concierne a aspectos relacionados, incluyendo procedimientos para la preparación de los compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de fórmula (I), y su uso como compuestos que mejoran la función vascular y como agentes inmunomoduladores, ya sea por sí solos o en combinación con otros compuestos activos o con otras terapias.

**Antecedentes de la invención**

10 El sistema inmune humano está diseñado para defender al cuerpo contra microorganismos y sustancias extrañas que causan infecciones o enfermedad. Complejos mecanismos de regulación aseguran que la respuesta inmune esté dirigida en contra de la sustancia u organismo intruso y no en contra del huésped. En algunos casos, estos mecanismos de control se desregulan y se pueden desarrollar respuestas autoinmunes. Una consecuencia de una respuesta inflamatoria descontrolada es daño severo de órganos, células, tejidos o articulaciones. Con el tratamiento  
15 actual, frecuentemente se suprime todo el sistema inmune, y la capacidad del cuerpo para reaccionar frente a las infecciones también resulta severamente comprometida. Los fármacos típicos en esta clase incluyen azatioprina, clorambucil, ciclofosfamida, ciclosporina, o metotrexato. Los corticosteroides que reducen la inflamación y suprimen la respuesta inmune, pueden causar efectos secundarios cuando se los emplea en tratamientos de largo plazo. Los fármacos antiinflamatorios no esteroidales (NSAID) pueden reducir el dolor y la inflamación; sin embargo, pueden presentar efectos secundarios considerables. Los tratamientos alternativos incluyen agentes que activan o bloquean la señalización de citoquinas.

Los compuestos oralmente activos que tengan propiedades inmunomoduladoras, que no comprometan las respuestas inmunes y que tengan efectos secundarios reducidos, mejorarían significativamente los tratamientos actuales de las enfermedades inflamatorias descontroladas.

25 En el área de los trasplantes de órganos la respuesta inmune de huésped debe ser suprimida para evitar el rechazo de los órganos. Los receptores de trasplantes de órganos pueden sufrir algo de rechazo incluso cuando están tomando fármacos inmunosupresores. El rechazo ocurre más frecuentemente en las primeras pocas semanas después del trasplante, pero también pueden ocurrir episodios de rechazo meses o incluso años después del trasplante. Comúnmente se emplean combinaciones de tres o cuatro medicamentos para proveer una protección  
30 máxima contra el rechazo minimizando los efectos secundarios. Los fármacos actualmente empleados para el tratamiento del rechazo de órganos transplantados interfieren con rutas intracelulares separadas en la activación de células de glóbulos blancos de tipo T o de tipo B. Los ejemplos de tales fármacos son ciclosporina, daclizumab, basiliximab, everolimus, o FK506, que interfieren con la liberación de citoquina o con su señalización; azatioprina o leflunomida, que inhiben la síntesis de nucleótidos; o 15-deoxispergualin, un inhibidor de la diferenciación de leucocitos.

Los efectos benéficos de terapias inmunosupresoras amplias se relacionan con sus efectos; sin embargo, la inmunosupresión generalizadas que producen estos fármacos disminuye la defensa del sistema inmune en contra de infección y enfermedades. Más aún, los fármacos inmunosupresores estándar son frecuentemente empleados en altas dosis, y pueden causar o acelerar el daño de los órganos.

**40 Descripción de la invención**

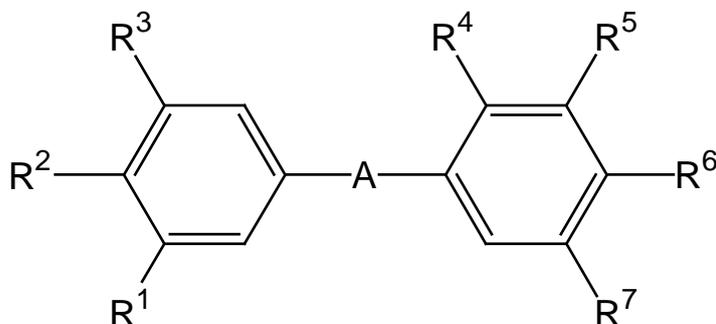
La presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmula (I) que son agonistas del receptor S1P1/EDG1 acoplado a la proteína G y tienen un efecto inmunomodulador potente y de larga duración que se consigue mediante la reducción del número de linfocitos T y B circulantes e infiltrantes, sin afectar su maduración, memoria o expansión. La reducción de linfocitos T / B circulantes como resultado de agonismo de S1P1/EDG1, posiblemente en  
45 combinación con la mejoría observada de la función de capas de las células endoteliales asociada con la activación de S1P1/EDG1, hace útiles tales compuestos para tratar las enfermedades inflamatorias descontroladas y para mejorar la función vascular.

Los compuestos de la presente invención pueden ser empleados por sí solos o en combinación con fármacos estándar que inhiben la activación de células T, para proveer una nueva terapia de inmunomodulación con una propensión reducida a las infecciones cuando se la compara con la terapia de inmunosupresión estándar. Más aún, los compuestos de la presente invención pueden ser empleados en combinación con dosis reducidas de las terapias de inmunosupresión tradicionales, para proporcionar por una parte una actividad de inmunomodulación efectiva, mientras por otra parte se reduce el daño a los órganos asociado con altas dosis de fármacos inmunosupresores estándar. La observación de la mejoría de la función de capas de células endoteliales asociada con la activación  
50 S1P1/EDG1 provee beneficios adicionales de compuestos para mejorar la función vascular.

La secuencia de nucleótidos y la secuencia de aminoácidos para el receptor S1P1/EDG1 humano son conocidas en la técnica, y están publicadas en, por ejemplo: Hla, T., y Maciag, T. *J. Biol Chem.* **265** (1990), 9308–9313; WO 91/15583 publicado el 17 de octubre de 1991; WO 99/46277 publicada el 16 de septiembre de 1999. La potencia y la eficacia de los compuestos de fórmula (I) se evalúan, respectivamente, empleando un ensayo GTPγS para determinar los valores CE<sub>50</sub> y mediante la medición de los linfocitos en circulación en rata después de administración oral (ver en Ejemplos).

5

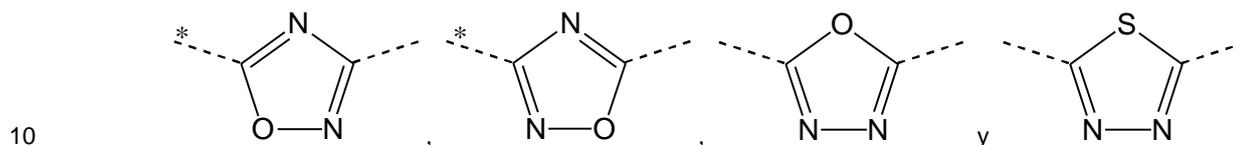
i) La invención se refiere a nuevos compuestos aminopiridina de fórmula (I)



fórmula (I)

en la que

A representa uno de los grupos



en la que los asteriscos indican el enlace que está unido al grupo fenilo que porta los sustituyentes R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>;

R<sup>1</sup> representa –CH<sub>2</sub>–NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>, R<sup>2</sup> representa hidrógeno, y R<sup>3</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, o alcoxilo C<sub>1-3</sub>; o

R<sup>1</sup> representa –CH<sub>2</sub>–NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>, R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub> o alcoxilo C<sub>1-3</sub>, y R<sup>3</sup> representa hidrógeno o metilo; o

15 R<sup>1</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o alcoxilo C<sub>1-3</sub>, R<sup>2</sup> representa –CH<sub>2</sub>–NR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>, y R<sup>3</sup> representa hidrógeno o metilo;

R<sup>1a</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>,

R<sup>1b</sup> representa hidrógeno, o alquilo C<sub>1-2</sub>, o R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> en conjunto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo azetidina o pirrolidina;

R<sup>2a</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>,

20 R<sup>2b</sup> representa hidrógeno, o alquilo C<sub>1-2</sub>, o R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> en conjunto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo azetidina o pirrolidina;

R<sup>4</sup> representa hidrógeno, metilo, metoxilo o cloro;

R<sup>5</sup> representa hidrógeno, C<sub>1-3</sub>–alquilo, metoxilo, fluoro o cloro;

25 R<sup>6</sup> representa hidroxi– alquilo C<sub>1-4</sub>, 2,3-dihidroxi-propilo, –CH<sub>2</sub>–(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>–NR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>, –CH<sub>2</sub>–(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>–NHCOR<sup>64</sup>, –CH<sub>2</sub>–(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>–NHSO<sub>2</sub>R<sup>63</sup>, –CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–COOH, –CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CONR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>, 1–(3-carboxi–azetidini)–3–propionilo, 1–(2-carboxi–pirrolidini)–3–propionilo, 1–(3-carboxi–pirrolidini)–3–propionilo, –CH<sub>2</sub>–CH(OH)–CH<sub>2</sub>–NR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>, –CH<sub>2</sub>–CH(OH)–CH<sub>2</sub>–NHCOR<sup>64</sup>, –CH<sub>2</sub>–CH(OH)–CH<sub>2</sub>–NHSO<sub>2</sub>R<sup>63</sup>, hidroxilo, hidroxi–C<sub>2-4</sub>–alcoxilo, 1-hidroxi–metil–2-hidroxi–etoxilo, 2,3-dihidroxi-propoxilo, –OCH<sub>2</sub>–(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>–NR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>, –OCH<sub>2</sub>–(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>–NHCOR<sup>64</sup>, –OCH<sub>2</sub>–(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>–NHSO<sub>2</sub>R<sup>63</sup>, 2–[(ácido acetidin–3–carboxílico)–1–il]–etoxilo, 2–[(ácido pirrolidin–2–carboxílico)–1–il]–etoxilo, 2–[(ácido pirrolidin–3–carboxílico)–1–il]–etoxilo, –OCH<sub>2</sub>–CH(OH)–CH<sub>2</sub>–NR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>, –OCH<sub>2</sub>–CH(OH)–CH<sub>2</sub>–NHCOR<sup>64</sup>, –OCH<sub>2</sub>–CH(OH)–CH<sub>2</sub>–NHSO<sub>2</sub>R<sup>63</sup>, 3–[(ácido acetidin–3–carboxílico)–1–il]–2-hidroxi-propoxilo, 2-hidroxi–3–[(ácido pirrolidin–2–carboxílico)–1–il]–propoxilo, 2-hidroxi–3–[(ácido pirrolidin–3–carboxílico)–1–il]–propoxilo, –NR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>, –NHCO–R<sup>64</sup>;

30

R<sup>61</sup> representa hidrógeno, metilo, etilo, 2-hidroxi-etilo, 3-hidroxi-propilo, 2-amino-etilo, 2–(alquil C<sub>1-4</sub>amino)etilo, 2–(di–(alquil C<sub>1-4</sub>)amino)etilo, carboximetilo, (alquil C<sub>1-4</sub>carboxi)metilo, 2-carboxietilo, o 2–(alquil C<sub>1-4</sub>carboxi)etilo;

$R^{62}$  representa hidrógeno o metilo;

$R^{63}$  representa metilo, etilo, metilamino, o dimetilamino;

$R^{64}$  representa hidroximetilo, 2-hidroxi etilo, metilaminometilo, dimetilaminometilo, o 2-metilamino-etilo;

$m$  representa el número entero 1 ó 2;

5  $n$  representa 0, 1 ó 2; y

$R^7$  representa hidrógeno, o alquilo  $C_{1-2}$ .

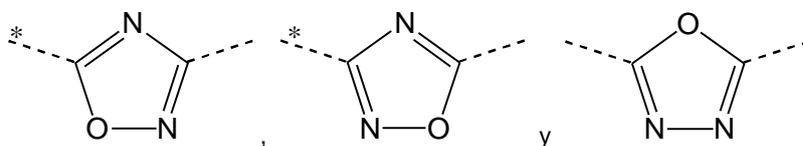
Preferentemente, los términos generales empleados anteriormente y a continuación en este texto tienen los siguientes significados, salvo que se indique de otra manera:

10 ❖ El término "alquilo  $C_{x-y}$ ", siendo  $x$  e  $y$ , se refiere a una cadena alquilo recta o ramificada con  $x$  a  $y$  átomos de carbono. Por ejemplo, el término "alquilo  $C_{1-4}$ " se refiere a una cadena alquilo recta o ramificada con uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo  $C_{1-4}$  son metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo e *iso*-butilo (siendo preferidos metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo e *iso*-butilo). Los ejemplos de grupos alquilo  $C_{1-3}$  son metilo, etilo, *n*-propilo e *iso*-propilo (siendo preferidos metilo y etilo).

15 ❖ El término "alcoxilo  $C_{x-y}$ ", siendo  $x$  e  $y$  enteros, se refiere a un grupo O-alquilo  $C_{x-y}$ , en el que el grupo alquilo  $C_{x-y}$  es tal como se define previamente. Por ejemplo, el término "alcoxilo  $C_{1-4}$ " se refiere a una cadena alcoxilo recta o ramificada con uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alcoxilo  $C_{1-4}$  son metoxilo, etoxilo, propoxilo, *iso*-propoxilo e *iso*-butoxilo (prefiriéndose metoxilo). Los ejemplos preferidos de grupos alcoxilo  $C_{2-4}$  son etoxilo, propoxilo e *iso*-propoxilo.

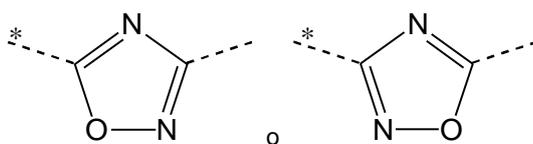
❖ Temperatura ambiente significa 20 °C.

20 ii) Un realización adicional de la invención se refiere a derivados aminometil benceno de acuerdo con la realización i), en los cuales **A** representa uno de los grupos



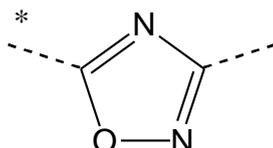
en la que los asteriscos indican el enlace que está unido al grupo fenilo que porta los sustituentes  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$ .

25 iii) Otra realización de la invención se refiere a derivados aminometil benceno de acuerdo con la realización i) o ii), en los cuales **A** representa el grupo



en la que los asteriscos indican el enlace que está unido al grupo fenilo que porta los sustituentes  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$ .

iv) Otra realización de la invención se refiere a derivados amino-piridina de acuerdo con una de las realizaciones i) a iii), en los cuales **A** representa el grupo



30 en la que el asterisco indica el enlace que está unido al grupo fenilo que porta los sustituentes  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$ .

v) Otra realización particular de la invención se refiere a derivados aminometil benceno de acuerdo con las realizaciones i) a iv), en los cuales  $R^1$  representa  $-CH_2-NR^{1a}R^{1b}$ ,  $R^2$  representa hidrógeno y  $R^3$  representa hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$  o alcoxilo  $C_{1-3}$ .

- vi) Otra realización particular de la invención se refiere a derivados aminometil benceno de acuerdo con las realizaciones i) a iv), en los cuales  $R^1$  representa  $-CH_2-NR^{1a}R^{1b}$ ,  $R^2$  representa hidrógeno, y  $R^3$  representa alquilo  $C_{1-2}$ .
- 5 vii) Otra realización particular de la invención se refiere a derivados aminometil benceno de acuerdo con las realizaciones i) a iv), en los cuales  $R^1$  representa  $-CH_2-NR^{1a}R^{1b}$ ,  $R^2$  representa alquilo  $C_{1-4}$  o alcoxilo  $C_{1-3}$ , y  $R^3$  representa hidrógeno o metilo.
- viii) Otra realización particular de la invención se refiere a derivados aminometil benceno de acuerdo con las realizaciones i) a iv), en los cuales  $R^1$  representa  $-CH_2-NR^{1a}R^{1b}$ ,  $R^2$  representa alquilo  $C_{1-4}$ , y  $R^3$  representa hidrógeno.
- 10 ix) Otra realización particular de la invención se refiere a derivados aminometil benceno de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a viii), en los cuales  $R^{1a}$  representa alquilo  $C_{1-4}$ , y  $R^{1b}$  representa alquilo  $C_{1-2}$ .
- x) Otra realización particular de la invención se refiere a derivados aminometil benceno de acuerdo con las realizaciones i) a iv), en los cuales  $R^1$  representa hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$  o alcoxilo  $C_{1-3}$ ,  $R^2$  representa  $-CH_2-NR^{2a}R^{2b}$ , y  $R^3$  representa hidrógeno o metilo.
- 15 xi) Otra realización particular de la invención se refiere a derivados aminometil benceno de acuerdo con las realizaciones i) a iv), en los cuales  $R^1$  representa hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ ,  $R^2$  representa  $-CH_2-NR^{2a}R^{2b}$ , y  $R^3$  representa hidrógeno.
- xii) Otra realización particular de la invención se refiere a derivados aminometil benceno de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a iv) y x) a xi), en los cuales  $R^{2a}$  representa alquilo  $C_{1-4}$ , y  $R^{2b}$  representa alquilo  $C_{1-2}$ .
- 20 xiii) Otra realización de la invención se refiere a derivados piridina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xii), en los cuales al menos uno de  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^7$  representa un grupo diferente que hidrógeno.
- xiv) Otra realización particular de la invención se refiere a derivados aminometil benceno de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xii), en los cuales  $R^4$  representa metoxilo, y  $R^5$  y  $R^7$  representa hidrógeno.
- 25 xv) Otra realización particular de la invención se refiere a derivados aminometil benceno de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xii), en los cuales  $R^4$  representa hidrógeno,  $R^5$  representa  $C_{1-3}$ -alquilo o metoxilo (y de manera destacable  $C_{1-3}$ -alquilo), y  $R^7$  representa alquilo  $C_{1-2}$  o cloro (y de manera destacable alquilo  $C_{1-2}$ ).
- xvi) Otra realización particular de la invención se refiere a derivados aminometil benceno de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xii), en los cuales  $R^4$  representa hidrógeno,  $R^5$  representa alquilo  $C_{1-2}$  o metoxilo, y  $R^7$  representa metilo o cloro.
- 30 xvii) Otra realización particular de la invención se refiere a derivados aminometil benceno de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xii), en los cuales  $R^4$  representa hidrógeno,  $R^5$  representa etilo o metoxilo, y  $R^7$  representa metilo o cloro.
- xviii) Otra realización particular de la invención se refiere a derivados aminometil benceno de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xii), en los cuales  $R^4$  representa hidrógeno,  $R^5$  representa etilo, y  $R^7$  representa metilo.
- 35 xix) Otra realización particular de la invención se refiere a derivados aminometil benceno de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xviii), en los cuales  $R^6$  representa di-(hidroxi- alquil  $C_{1-4}$ )- alquilo  $C_{1-4}$ , 2,3-dihidroxipropilo,  $-CH_2-(CH_2)_n-NHCOR^{64}$ ,  $-CH_2-(CH_2)_n-NHSO_2R^{63}$ ,  $-CH_2-CH_2-COOH$ ,  $-CH_2-CH_2-CONR^{61}R^{62}$ , 1-(3-carboxi-azetidín)-3-propionilo, 1-(2-carboxi-pirrolidinil)-3-propionilo, 1-(3-carboxi-pirrolidinil)-3-propionilo,  $-CH_2-CH(OH)-CH_2-NR^{61}R^{62}$ ,  $-CH_2-CH(OH)-CH_2-NHCOR^{64}$ ,  $-CH_2-CH(OH)-CH_2-NHSO_2R^{63}$ ,  $-CO-NHR^{61}$ , hidroxi- $C_{2-4}$ -alcoxilo, di-(hidroxi- alquil  $C_{1-4}$ )- $C_{1-4}$ -alcoxilo, 2,3-dihidroxipropoxilo, 2-hidroxi-3-metoxi-propoxilo,  $-OCH_2-(CH_2)_m-NR^{61}R^{62}$ ,  $-OCH_2-(CH_2)_m-NHCOR^{64}$ ,  $-OCH_2-(CH_2)_m-NHSO_2R^{63}$ , 2-[(ácido acetidin-3-carboxílico)-1-il]-etoxilo, 2-[(ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-etoxilo, 2-[(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-etoxilo,  $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NR^{61}R^{62}$ ,  $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCOR^{64}$ ,  $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHSO_2R^{63}$ , 3-[(ácido acetidin-3-carboxílico)-1-il]-2-hidroxipropoxilo, 2-hidroxi-3-[(ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propoxilo, 2-hidroxi-3-[(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-propoxilo, o  $-NR^{61}R^{62}$ .
- 40 xx) Otra realización particular de la invención se refiere a derivados aminometil benceno de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xviii), en los cuales  $R^6$  representa  $-CH_2-CH_2-COOH$ ,  $-CH_2-CH_2-CONR^{61}R^{62}$ , 1-(3-carboxi-azetidín)-3-propionilo, 1-(2-carboxi-pirrolidinil)-3-propionilo, 1-(3-carboxi-pirrolidinil)-3-propionilo, hidroxilo, hidroxi- $C_{2-4}$ -alcoxilo, di-(hidroxi- alquil  $C_{1-4}$ )- $C_{1-4}$ -alcoxilo, 2,3-dihidroxipropoxilo,  $-OCH_2-(CH_2)_m-NR^{61}R^{62}$ ,  $-OCH_2-(CH_2)_m-NHCOR^{64}$ ,  $-OCH_2-(CH_2)_m-NHSO_2R^{63}$ , 2-[(ácido acetidin-3-carboxílico)-1-il]-etoxilo, 2-[(ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-etoxilo, 2-[(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-etoxilo,  $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NR^{61}R^{62}$ ,  $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCOR^{64}$ ,  $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHSO_2R^{63}$ , 3-[(ácido acetidin-3-carboxílico)-1-il]-
- 50

ii)-2-hidroxipropoxilo, 2-hidroxi-3-[(ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-ii]-propoxilo o 2-hidroxi-3-[( ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-ii]-propoxilo.

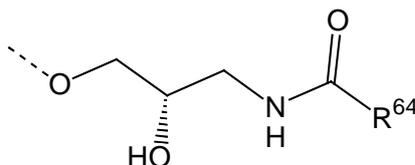
5   xxi) Otra realización particular de la invención se refiere a derivados aminometil benceno de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xviii), en los cuales  $R^6$  representa  $-CH_2-CH_2-CONR^{61}R^{62}$ , hidroxilo, hidroxil-C<sub>2-4</sub>-alcoxilo, di-(hidroxil- alquil C<sub>1-4</sub>)-C<sub>1-4</sub>-alcoxilo, 2,3-dihidroxipropoxilo,  $-OCH_2-(CH_2)_m-NR^{61}R^{62}$ ,  $-OCH_2-(CH_2)_m-NHCOR^{64}$ ,  $-OCH_2-(CH_2)_m-NHSO_2R^{63}$ ,  $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NR^{61}R^{62}$ ,  $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCOR^{64}$  o  $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHSO_2R^{63}$ .

10   xxii) Otra realización particular de la invención se refiere a derivados aminometil benceno de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xviii), en los cuales  $R^6$  representa di-(hidroxil- alquil C<sub>1-4</sub>)-C<sub>1-4</sub>-alcoxilo, 2,3-dihidroxipropoxilo,  $-OCH_2-(CH_2)_m-NR^{61}R^{62}$ ,  $-OCH_2-(CH_2)_m-NHCOR^{64}$ ,  $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NR^{61}R^{62}$ , o  $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCOR^{64}$ .

xxiii) Otra realización particular de la invención se refiere a derivados aminometil benceno de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xviii), en los cuales  $R^6$  representa di-(hidroxil- alquil C<sub>1-4</sub>)-C<sub>1-4</sub>-alcoxilo, 2,3-dihidroxipropoxilo,  $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NR^{61}R^{62}$  o  $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCOR^{64}$ .

15   xxiv) Otra realización particular de la invención se refiere a derivados aminometil benceno de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xviii), en los cuales  $R^6$  representa 2,3-dihidroxipropoxilo o  $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCOR^{64}$  (de manera destacable  $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCOR^{64}$ ).

20   xxv) De acuerdo con una realización particular, los derivados aminometil benceno de la invención de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xxi) o xxiv), serán tales que  $R^6$  representa  $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCOR^{64}$  y la configuración absoluta del grupo OH en la cadena lateral  $R^6$  es (S), i.e. tal como se representa a continuación:



xxvi) Otra realización particular de la invención se refiere a derivados aminometil benceno de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xxi), en los cuales  $R^{63}$  representa metilo o metilamino.

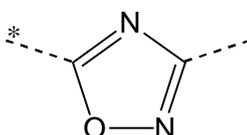
25   xxvii) Otra realización particular de la invención se refiere a derivados aminometil benceno de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xxiii), en los cuales  $R^{61}$  representa metilo, 2-hidroxietilo, carboximetilo, o 2-carboxietilo.

xxviii) Otra realización particular de la invención se refiere a derivados aminometil benceno de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xxiii) y xxvii), en los cuales  $R^{62}$  representa hidrógeno.

xxviii) Otra realización particular de la invención se refiere a derivados aminometil benceno de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xxv), en los cuales  $R^{64}$  representa hidroximetilo o 2-hidroxietilo.

30   xxix) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados aminometil benceno de acuerdo con la realización i), en los cuales

A representa el grupo



en la que el asterisco indica el enlace que está unido al grupo fenilo que porta los sustituyentes  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$

35    $R^1$  representa  $-CH_2-NR^{1a}R^{1b}$ ,  $R^{1a}$  representa alquilo C<sub>1-4</sub> y  $R^{1b}$  representa alquilo C<sub>1-2</sub>;

$R^2$  representa hidrógeno;

$R^3$  representa alquilo C<sub>1-2</sub>;

$R^4$  representa hidrógeno;

$R^5$  representa alquilo C<sub>1-3</sub>, metoxilo o cloro;

40    $R^6$  representa  $-CH_2-CH_2-COOH$ , hidroxilo, 2,3-dihidroxipropoxilo, o  $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCOR^{64}$ ;

R<sup>64</sup> representa hidroximetilo; y

R<sup>7</sup> representa alquilo C<sub>1-2</sub>.

5 Los compuestos de fórmula (I) pueden tener uno o más centros estereogénicos o de asimetría, tales como uno o más átomos de carbono asimétricos. Los compuestos de fórmula (I) pueden por lo tanto estar presentes como mezclas de estereoisómeros, o preferentemente como estereoisómeros puros. Las mezclas de los estereoisómeros pueden ser separadas en una manera conocida por una persona experimentada en la técnica.

Cuando se emplee la forma plural para los compuestos, sales, composiciones farmacéuticas, enfermedades y similares, también se quiere decir un único compuesto, sal o similar.

10 Cualquier referencia anterior o posterior en este texto a un compuesto de fórmula (I) se debe comprender como refiriéndose también a sus sales, especialmente a sus sales farmacéuticamente aceptables, de un compuesto de fórmula (I), según sea apropiado y conveniente.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales de adición no tóxicas, orgánicas o inorgánicas, ácidas y/o básicas. Se puede hacer referencia a "Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* (1986), **33**, 201-217.

Los ejemplos de los compuestos preferidos son seleccionados entre el grupo que consiste en:

15 -N-((S)-3-[4-[5-(3-dimetilaminometil-5-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;

-N-((S)-3-[2-etil-4-(5-{3-[(etil-metil-amino)-metil]-5-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;

20 -N-((S)-3-[2-etil-6-metil-4-(5-{3-metil-5-[(metil-propil-amino)-metil]-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;

-N-((S)-3-[4-(5-{3-[(butil-metil-amino)-metil]-5-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-2-etil-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;

-N-((S)-3-[2-etil-4-(5-{3-[(isobutil-metil-amino)-metil]-5-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;

25 -N-((S)-3-[4-[5-(3-dietilaminometil-5-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;

-N-((S)-3-[4-(5-{3-[(butil-etil-amino)-metil]-5-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-2-etil-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;

30 -N-((S)-3-[2-etil-6-metil-4-[5-(3-metil-5-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;

-N-((S)-3-[4-(5-{4-[(butil-etil-amino)-metil]-3-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-2,6-dimetil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;

-N-((S)-3-[4-[5-(4-dimetilaminometil-3-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;

35 -N-((S)-3-[2-etil-4-(5-{4-[(etil-metil-amino)-metil]-3-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;

-N-((S)-3-[4-(5-{4-[(butil-metil-amino)-metil]-3-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-2-etil-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;

40 -N-((S)-3-[2-etil-4-(5-{4-[(isobutil-metil-amino)-metil]-3-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida; y

-N-((S)-3-[4-[5-(4-dietilaminometil-3-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida.

Ejemplos adicionales de los compuestos preferidos se seleccionan entre el grupo que consiste en:

45 -N-((S)-3-[2-etil-4-[5-(3-etil-5-propilaminometil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;

-N-((S)-3-[4-[5-(3-butilaminometil-5-etil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;

- N-[(S)-3-(2-etil-4-{5-[3-etil-5-(isobutilamino-metil)-fenil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-{4-[5-(3-dimetilaminometil-5-etil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 5 -N-((S)-3-[2-etil-4-(5-{3-etil-5-[(etil-metil-amino)-metil]-fenil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-[2-etil-4-(5-{3-etil-5-[(metil-propil-amino)-metil]-fenil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;
- 10 -N-((S)-3-[4-(5-{3-[(butil-metil-amino)-metil]-5-etil-fenil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-2-etil-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-[2-etil-4-(5-{3-etil-5-[(isobutil-metil-amino)-metil]-fenil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-[4-[5-(3-dietilaminometil-5-etil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;
- 15 -N-((S)-3-[2-etil-4-[5-(3-etil-5-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-[2-etil-6-metil-4-[5-(3-propil-5-propilaminometil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;
- 20 -N-((S)-3-[4-[5-(3-butilaminometil-5-propil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;
- N-[(S)-3-(2-etil-4-{5-[3-(isobutilamino-metil)-5-propil-fenil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-[4-[5-(3-dimetilaminometil-5-propil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;
- 25 -N-((S)-3-[2-etil-4-(5-{3-[(etil-metil-amino)-metil]-5-propil-fenil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-[2-etil-6-metil-4-(5-{3-[(metil-propil-amino)-metil]-5-propil-fenil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;
- 30 -N-((S)-3-[4-(5-{3-[(butil-metil-amino)-metil]-5-propil-fenil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-2-etil-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-[2-etil-4-(5-{3-[(isobutil-metil-amino)-metil]-5-propil-fenil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-[4-[5-(3-dietilaminometil-5-propil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;
- 35 -N-((S)-3-[2-etil-6-metil-4-[5-(3-propil-5-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-[2-etil-4-[5-(3-isopropil-5-propilaminometil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;
- 40 -N-((S)-3-[4-[5-(3-butilaminometil-5-isopropil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;
- N-[(S)-3-(2-etil-4-{5-[3-(isobutilamino-metil)-5-isopropil-fenil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-[4-[5-(3-dimetilaminometil-5-isopropil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;
- 45 -N-((S)-3-[2-etil-4-(5-{3-[(etil-metil-amino)-metil]-5-isopropil-fenil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;

- N–((S)–3–[2–etil–4–(5–{3–isopropil–5–[(metil–propil–amino)–metil]–fenil)–[1,2,4]oxadiazol–3–il)–6–metil–fenoxi]–2–hidroxi–propil)–2–hidroxi–acetamida;
- N–((S)–3–[4–(5–{3–[(butil–metil–amino)–metil]–5–isopropil–fenil)–[1,2,4]oxadiazol–3–il)–2–etil–6–metil–fenoxi]–2–hidroxi–propil)–2–hidroxi–acetamida;
- 5 –N–((S)–3–[2–etil–4–(5–{3–[(isobutil–metil–amino)–metil]–5–isopropil–fenil)–[1,2,4]oxadiazol–3–il)–6–metil–fenoxi]–2–hidroxi–propil)–2–hidroxi–acetamida;
- N–((S)–3–[4–(5–{3–diethylaminometil–5–isopropil–fenil)–[1,2,4]oxadiazol–3–il)–2–etil–6–metil–fenoxi]–2–hidroxi–propil)–2–hidroxi–acetamida;
- 10 –N–((S)–3–[2–etil–4–(5–{3–isopropil–5–pirrolidin–1–ilmetil–fenil)–[1,2,4]oxadiazol–3–il)–6–metil–fenoxi]–2–hidroxi–propil)–2–hidroxi–acetamida;
- N–((S)–3–[4–(5–{4–dimetilaminometil–3–etil–fenil)–[1,2,4]oxadiazol–3–il)–2–etil–6–metil–fenoxi]–2–hidroxi–propil)–2–hidroxi–acetamida;
- N–((S)–3–[2–etil–4–(5–{3–etil–4–[(etil–metil–amino)–metil]–fenil)–[1,2,4]oxadiazol–3–il)–6–metil–fenoxi]–2–hidroxi–propil)–2–hidroxi–acetamida;
- 15 –N–((S)–3–[2–etil–4–(5–{3–etil–4–[(isobutil–metil–amino)–metil]–fenil)–[1,2,4]oxadiazol–3–il)–6–metil–fenoxi]–2–hidroxi–propil)–2–hidroxi–acetamida;
- N–((S)–3–[2–etil–4–(5–{3–etil–4–pirrolidin–1–ilmetil–fenil)–[1,2,4]oxadiazol–3–il)–6–metil–fenoxi]–2–hidroxi–propil)–2–hidroxi–acetamida;
- 20 –N–((S)–3–[4–(5–{4–dimetilaminometil–3–etil–fenil)–[1,2,4]oxadiazol–3–il)–2,6–dimetil–fenoxi]–2–hidroxi–propil)–2–hidroxi–acetamida;
- (S)–3–[2–cloro–4–(5–{3–[(etil–metil–amino)–metil]–5–metil–fenil)–[1,2,4]oxadiazol–3–il)–6–metil–fenoxi]–propan–1,2–diol;
- N–((S)–3–[4–(5–{3–[(etil–metil–amino)–metil]–5–metil–fenil)–[1,2,4]oxadiazol–3–il)–2,6–dimetil–fenoxi]–2–hidroxi–propil)–2–hidroxi–acetamida;
- 25 –N–((S)–3–[2–cloro–4–(5–{3–[(etil–metil–amino)–metil]–5–metil–fenil)–[1,2,4]oxadiazol–3–il)–6–metil–fenoxi]–2–hidroxi–propil)–2–hidroxi–acetamida;
- N–((S)–3–[4–(5–{3–[(etil–metil–amino)–metil]–5–metil–fenil)–[1,2,4]oxadiazol–3–il)–2–metoxi–6–metil–fenoxi]–2–hidroxi–propil)–2–hidroxi–acetamida; y
- 30 –(S)–3–[2–etil–4–(5–{3–[(etil–metil–amino)–metil]–5–metil–fenil)–[1,2,4]oxadiazol–3–il)–6–metil–fenoxi]–propan–1,2–diol.
- De acuerdo con una realización particular de esta invención, los ejemplos adicionales de compuestos preferidos mencionados anteriormente serán seleccionados entre el grupo que consiste en:
- N–((S)–3–[2–etil–4–(5–{3–etil–5–propilaminometil–fenil)–[1,2,4]oxadiazol–3–il)–6–metil–fenoxi]–2–hidroxi–propil)–2–hidroxi–acetamida;
- 35 –N–((S)–3–[4–(5–{3–butilaminometil–5–etil–fenil)–[1,2,4]oxadiazol–3–il)–2–etil–6–metil–fenoxi]–2–hidroxi–propil)–2–hidroxi–acetamida;
- N–((S)–3–[2–etil–4–(5–{3–etil–5–(isobutilamino)–metil)–fenil)–[1,2,4]oxadiazol–3–il)–6–metil–fenoxi]–2–hidroxi–propil)–2–hidroxi–acetamida;
- 40 –N–((S)–3–[4–(5–{3–dimetilaminometil–5–etil–fenil)–[1,2,4]oxadiazol–3–il)–2–etil–6–metil–fenoxi]–2–hidroxi–propil)–2–hidroxi–acetamida;
- N–((S)–3–[2–etil–4–(5–{3–etil–5–[(etil–metil–amino)–metil]–fenil)–[1,2,4]oxadiazol–3–il)–6–metil–fenoxi]–2–hidroxi–propil)–2–hidroxi–acetamida;
- N–((S)–3–[2–etil–4–(5–{3–etil–5–[(metil–propil–amino)–metil]–fenil)–[1,2,4]oxadiazol–3–il)–6–metil–fenoxi]–2–hidroxi–propil)–2–hidroxi–acetamida;
- 45 –N–((S)–3–[4–(5–{3–[(butil–metil–amino)–metil]–5–etil–fenil)–[1,2,4]oxadiazol–3–il)–2–etil–6–metil–fenoxi]–2–hidroxi–propil)–2–hidroxi–acetamida;

- N-((S)-3-[2-etil-4-(5-{3-etil-5-[(isobutil-metil-amino)-metil]-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-[4-[5-(3-dietilaminometil-5-etil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 5 -N-((S)-3-[2-etil-4-[5-(3-etil-5-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-[2-etil-6-metil-4-[5-(3-propil-5-propilaminometil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 10 -N-((S)-3-[4-[5-(3-butilaminometil-5-propil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-[2-etil-4-[5-(3-(isobutilamino-metil)-5-propil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-[4-[5-(3-dimetilaminometil-5-propil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 15 -N-((S)-3-[2-etil-4-(5-{3-[(etil-metil-amino)-metil]-5-propil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-[2-etil-6-metil-4-(5-{3-[(metil-propil-amino)-metil]-5-propil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 20 -N-((S)-3-[4-[5-(3-{(butil-metil-amino)-metil]-5-propil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-[2-etil-4-(5-{3-[(isobutil-metil-amino)-metil]-5-propil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-[4-[5-(3-dietilaminometil-5-propil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 25 -N-((S)-3-[2-etil-6-metil-4-[5-(3-propil-5-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-[2-etil-4-[5-(3-isopropil-5-propilaminometil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 30 -N-((S)-3-[4-[5-(3-butilaminometil-5-isopropil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-[2-etil-4-[5-(3-(isobutilamino-metil)-5-isopropil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-[4-[5-(3-dimetilaminometil-5-isopropil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 35 -N-((S)-3-[2-etil-4-(5-{3-[(etil-metil-amino)-metil]-5-isopropil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-[2-etil-4-(5-{3-isopropil-5-[(metil-propil-amino)-metil]-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 40 -N-((S)-3-[4-[5-(3-{(butil-metil-amino)-metil]-5-isopropil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-[2-etil-4-(5-{3-[(isobutil-metil-amino)-metil]-5-isopropil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-[4-[5-(3-dietilaminometil-5-isopropil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 45 -N-((S)-3-[2-etil-4-[5-(3-isopropil-5-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;

–N–((S)–3–{4–[5–(4–dimetilaminometil–3–etil–fenil)–[1,2,4]oxadiazol–3–il]–2–etil–6–metil–fenoxi}–2–hidroxi–propil)–2–hidroxi–acetamida;

–N–((S)–3–[2–etil–4–(5–{3–etil–4–[(etil–metil–amino)–metil]–fenil)–[1,2,4]oxadiazol–3–il]–6–metil–fenoxi}–2–hidroxi–propil)–2–hidroxi–acetamida;

5 –N–((S)–3–[2–etil–4–(5–{3–etil–4–[(isobutil–metil–amino)–metil]–fenil)–[1,2,4]oxadiazol–3–il]–6–metil–fenoxi}–2–hidroxi–propil)–2–hidroxi–acetamida;

–N–((S)–3–{2–etil–4–[5–(3–etil–4–pirrolidin–1–ilmetil–fenil)–[1,2,4]oxadiazol–3–il]–6–metil–fenoxi}–2–hidroxi–propil)–2–hidroxi–acetamida;

10 –N–((S)–3–{4–[5–(4–dimetilaminometil–3–metil–fenil)–[1,2,4]oxadiazol–3–il]–2,6–dimetil–fenoxi}–2–hidroxi–propil)–2–hidroxi–acetamida;

–N–((S)–3–[4–(5–{3–[(etil–metil–amino)–metil]–5–metil–fenil)–[1,2,4]oxadiazol–3–il]–2,6–dimetil–fenoxi}–2–hidroxi–propil)–2–hidroxi–acetamida;

–N–((S)–3–[2–cloro–4–(5–{3–[(etil–metil–amino)–metil]–5–metil–fenil)–[1,2,4]oxadiazol–3–il]–6–metil–fenoxi}–2–hidroxi–propil)–2–hidroxi–acetamida; y

15 –N–((S)–3–[4–(5–{3–[(etil–metil–amino)–metil]–5–metil–fenil)–[1,2,4]oxadiazol–3–il]–2–metoxi–6–metil–fenoxi}–2–hidroxi–propil)–2–hidroxi–acetamida.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser empleados como medicamentos, por ejemplo, en la forma de una composición farmacéutica para administración entérica o parenteral, y son adecuados para disminuir el número de linfocitos circulantes y para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con un sistema inmune activado.

La producción de composiciones farmacéuticas puede llevarse a cabo de una manera que sea familiar para cualquier persona experimentada en la técnica (ver por ejemplo Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª edición (2005), Parte 5, “*Pharmaceutical Manufacturing*” [publicado por Lippincott Williams & Wilkins]) llevando los compuestos de fórmula (I) descritos o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, a una forma de administración galénica en conjunto con otros materiales portadores sólidos o líquidos, no tóxicos, inertes adecuados, farmacéuticamente aceptables, y si se desea, con los adyuvantes farmacéuticos acostumbrados.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) son útiles para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con un sistema inmune activado.

30 Tales enfermedades o trastornos incluyen el rechazo de órganos, tejido o células transplantados; enfermedades implante–*versus*–huésped producidas por el trasplante; síndromes autoinmunes incluyendo artritis reumatoide; lupus sistémico eritematoso; síndrome antifosfolípidos; tiroiditis de Hashimoto; tiroiditis linfocítica; esclerosis múltiple; miastenia gravis; diabetes tipo I; uveítis; episcleritis; escleritis; enfermedad de Kawasaki, uveo–retinitis; uveítis posterior; uveítis asociada con la enfermedad de Behcet; síndrome de uveomeningitis; encefalomielit

35 alérgica; vasculopatía crónica de aloinjerto; enfermedades autoinmunes post–infecciosas incluyendo fiebre reumática y glomerulonefritis post–infecciosa; enfermedades de la piel inflamatorias e hiperproliferativas; psoriasis; artritis psoriásica; dermatitis atópica; miopatía; miositis; osteomielitis; dermatitis de contacto; dermatitis eczematosa; dermatitis seborreica; líquen *planus*; pénfigo; bolo penfigoide; epidermolisis bulosa; urticaria; angioedema; vasculitis; eritema; eosinofilia cutánea; acné; escleroderma; alopecia areata; queratoconjunctivitis; conjunctivitis vernal; queratitis; queratitis herpética; distrofia epitelial de la córnea; leucoma de la córnea; pénfigo ocular; úlcera de Mooren; queratitis ulcerante; escleritis; oftalmopatía de Graves; síndrome de Vogt–Koyanagi–Harada; sarcoidosis; alergias al polen; enfermedad reversible obstructiva de las vías respiratorias; asma bronquial; asma alérgico; asma intrínseco; asma extrínseco; asma al polvo; asma crónico o inveterado; asma tardío e hiperrespuesta de la vía respiratoria; bronquiolit

40 is; bronquitis; endometriosis; orquitis; úlceras gástricas; enfermedades isquémicas del intestino; enfermedades inflamatorias del intestino; enterocolitis necrotizante; lesiones intestinales asociadas con quemaduras térmicas; enfermedad celíaca; proctitis; gastroenteritis eosinofílica; mastocitosis; enfermedad de Crohn; colitis ulcerante; daño vascular causado por enfermedades isquémicas y trombosis; aterosclerosis; corazón graso; miocarditis; infarto cardíaco; síndrome de aortitis; caquexia debida a enfermedad viral; trombosis vascular; migraña; rinitis; eczema; nefritis intersticial; nefropatía inducida por IgA; síndrome de Goodpasture; síndrome hemolítico–urémico; nefropatía diabética; glomerulosclerosis; glomerulonefritis; nefritis túbulointersticial; cistitis intersticial; miositis múltiple; síndrome de Guillain–Barré; enfermedad de Meniere; polineuritis; neuritis múltiple; mielitis; mononeuritis; radiculopatía; hipertiroidismo; enfermedad de Basedow; tirotoxicosis; aplasia pura de células rojas; anemia aplásica; anemia hipoplásica; púrpura idiopático trombocitopénico; anemia hemolítica autoinmune; trombocitopenia autoinmune; agranulocitosis; anemia perniciosa; anemia megaloblástica; aneritroplasia; osteoporosis; pulmón fibroide; neumonía idiopática intersticial; dermatomiositis; leucoderma *vulgaris*; ictiosis *vulgaris*; sensibilidad fotoalérgica; linfoma cutáneo de células T; poliarteritis nodosa; corea de Huntington; corea de Sydenham; miocardosis; miocarditis; escleroderma; granuloma de Wegener; síndrome de Sjogren; adiposis; fascitis

5 eosinofílica; lesiones gingivales, periodoncio, hueso alveolar, sustancia ósea dental; alopecia de patrón masculino o alopecia *senilis*; distrofia muscular; pioderma; síndrome de Sezary; hipofisitis; insuficiencia adenal crónica; enfermedad de Addison; daño de isquemia por reperusión de los órganos que ocurre durante a conservación; shock de endotoxinas; colitis pseudomembranosa; colitis causada por fármacos o radiación; insuficiencia renal isquémica  
 10 aguda; insuficiencia renal crónica; cáncer de pulmón; malignidad de origen linfoide; leucemias linfocíticas agudas o crónicas; linfoma; enfisema pulmonar; catarata; siderosis; retinitis pigmentosa; degeneración macular senil; cicatrización vítrea; quemadura alcalina de la córnea; dermatitis eritema; dermatitis *ballous*; dermatitis del cemento dentario; gingivitis; periodontitis; sepsis; pancreatitis; enfermedad de las arterias periféricas; carcinogénesis; tumores cancerosos sólidos; metástasis de carcinoma; hipobaropatía; hepatitis autoinmune; cirrosis biliar primaria; colangitis esclerosante; resección parcial del hígado; necrosis aguda del hígado; cirrosis; cirrosis alcohólica; falla hepática; falla hepática fulminante; falla hepática de establecimiento tardío; y falla del hígado "aguda a crónica".

15 Las enfermedades o trastornos preferidos a ser tratados y/o prevenidos con los compuestos de fórmula (I) son seleccionadas entre el grupo que consiste en órganos transplantados tales como riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, córnea y piel; enfermedades implante *versus* huésped producidas por el trasplante de células madre; síndromes autoinmunes incluyendo artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedades inflamatorias del intestino tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerante, psoriasis, artritis psoriásica, tiroiditis tal como tiroiditis de Hashimoto, uveo-retinitis; enfermedades atópicas tales como rinitis, conjuntivitis, dermatitis; asma; diabetes tipo I; enfermedades autoinmunes post-infecciosas incluyendo fiebre reumática y glomerulonefritis post-infecciosa; cánceres sólidos y metástasis de tumor.

20 Las enfermedades o trastornos particularmente preferidas a ser tratadas y/o prevenidas con los compuestos de fórmula (I) son seleccionadas entre el grupo que consiste en rechazo de órganos transplantados seleccionados de entre riñón, hígado, corazón y pulmón; enfermedades implante *versus* huésped producidas por el trasplante de células madre; síndromes autoinmunes seleccionados de entre artritis reumatoide, esclerosis múltiple, psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, y tiroiditis de Hashimoto; y dermatitis atópica. Las enfermedades o  
 25 trastornos muy preferidas para ser tratadas y/o prevenidas con los compuestos de fórmula (I) son seleccionadas de entre esclerosis múltiple y psoriasis.

Más aún, los compuestos de fórmula (I) también son útiles, en combinación con uno o más agentes inmunomoduladores, de prevenir y/o tratar las enfermedades y trastornos que se mencionan en este texto. De acuerdo con una realización preferida de la invención, dichos agentes son seleccionados entre el grupo que consiste  
 30 en inmunosupresores, corticosteroides, NSAID's, fármacos citotóxicos, inhibidores de la adhesión molecular, citoquinas, inhibidores de citoquina, antagonistas de receptor de citoquina y receptores recombinantes de citoquina.

La presente invención también se refiere a el uso de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de una composición farmacéutica, opcionalmente en combinación con uno o más agentes inmunomoduladores, para la prevención o el tratamiento de las enfermedades y trastornos que se mencionan en este texto.

35 Los compuestos de fórmula (I) pueden ser producidos mediante los procedimientos que se presentan más adelante, o mediante los procedimientos presentados en los Ejemplos, o mediante procedimientos análogos. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactivos o solventes particulares empleados, pero tales condiciones pueden ser determinadas por una persona experimentada en la técnica mediante procedimientos de optimización rutinarios.

40 Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con la secuencia general de reacciones que se delinea más adelante. Sólo se describen algunas posibilidades de síntesis que conducen a los compuestos de fórmula (I).

### Preparación de los compuestos de acuerdo con la invención

#### Abreviaturas

45 Las siguientes abreviaturas se emplean en toda esta memoria descriptiva y ejemplos:

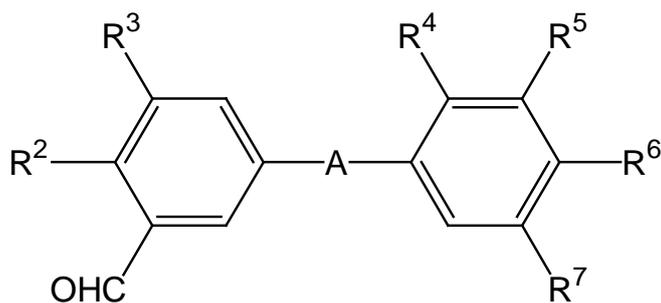
Ac	acetilo
aq.	acuoso
atm	atmósfera
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
50 BSA	albúmina de suero bovino
CC	cromatografía de columna en sílica gel
CDI	carbonil diimidazol

	DCC	diciclohexil carbodiimida
	DCM	diclorometano
	DEAD	dietil azodicarboxilato
	DIPEA	diisopropil-etilamina, base de Hünig, etil-diisopropilamina
5	DMF	dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	DPPP	1,3-bis-(difenilfosfin)-propano
	EA	acetato de etilo
	EDC	<i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N</i> '-etil-carbodiimida
10	eq.	equivalente(s)
	Et	etilo
	h	horas(s)
	HBTU	hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
	Hept	heptano
15	HOBt	1-hidroxibenzotriazol
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	LC-MS	cromatografía líquida – espectroscopía de masa
	LiHMDS	1,1,1,3,3,3-hexametil-disilazano de litio
	Lit.	bibliografía
20	Me	metilo
	min	minuto(s)
	MPLC	cromatografía líquida de presión media
	NaOAc	acetato de sodio
	NMP	<i>N</i> -metil-pirrolidona
25	OAc	acetato
	org.	orgánico
	Pd(dppf )	complejo paladio 1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno
	Ph	fenilo
	PPh <sub>3</sub>	trifenilfosfina
30	prep.	preparativa
	PyBOP	benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidin-fosfonio-hexafluoro-fosfato
	Rac	racémico(a)
	rt	temperatura ambiente
	sat.	saturado
35	S1P	sfingosin 1-fosfato
	TBME	<i>tert</i> -butil metil éter
	TBTU	tetrafluoroborato de 2-(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-il)-1,2,3,3-tetrametiluronio

TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa fina
5	$t_R$ tiempo de retención presentado en minutos

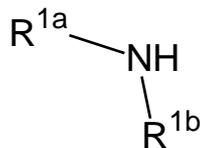
**Procedimientos generales de preparación:**

Los compuestos de fórmula (I) en los cuales  $R^1$  representa  $-\text{CH}_2-\text{NR}^{1a}\text{R}^{1b}$  se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de Estructura 1



Estructura 1

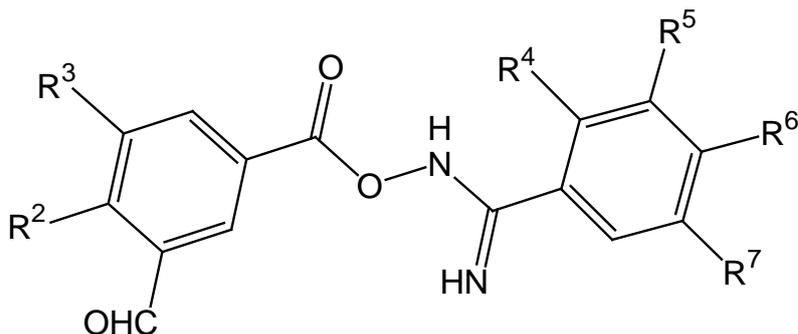
con un compuesto de Estructura 2



Estructura 2

- 10 en presencia de un agente reductor tal como  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{NaCNBH}_3$ ,  $\text{NaBH}(\text{CH}_3\text{COO})_3$ ,  $\text{LiBH}_4$ , etc. en un disolvente tal como MeOH, MeCN, 1,2-dicloroetano, DCM, NMP, THF, etc., o mezclas de los mismos, a temperaturas entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente correspondiente (Lit.: por ejemplo, D. H. Boschelli *et al.*, *J. Med. Chem.* 48 (2005) 3891–3902; Abdel-Magid, A. F., *J. Org. Chem.* 61 (1996), 3849–3862). De manera alternativa, la etapa de aminación reductiva anteriormente mencionada también se puede llevar a cabo empleando un compuesto de Estructura 1 y una amina primaria  $\text{R}^{1a}-\text{NH}_2$  o  $\text{R}^{1b}-\text{NH}_2$ ; El segundo sustituyente  $\text{R}^{1b}$  o  $\text{R}^{1a}$  puede entonces ser introducido mediante una reacción posterior de alquilación empleando un compuesto  $\text{R}^{1b}-\text{X}$  y  $\text{R}^{1a}-\text{X}$ , respectivamente, en el cual X representa un grupo reactivo tal como un átomo halógeno, por ejemplo, cloruro, bromuro o yoduro. Tal reacción de alquilación se puede llevar a cabo en un disolvente tal como THF, dioxano, DMF o mezclas de los mismos, en presencia de una base tal como NaH, LiH, LiHMDS, etc. La naturaleza del sustituyente  $\text{R}^6$  influye en la elección entre una aminación reductiva en una etapa o el procedimiento de aminación reductiva – alquilación en dos etapas.

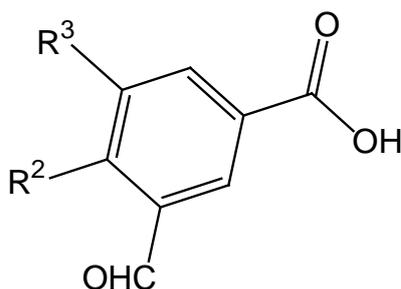
Los compuestos de Estructura 1 que son derivados 5-(3-formilfenil)-[1,2,4]oxadiazol se pueden preparar mediante la reacción de compuesto de Estructura 3



## Estructura 3

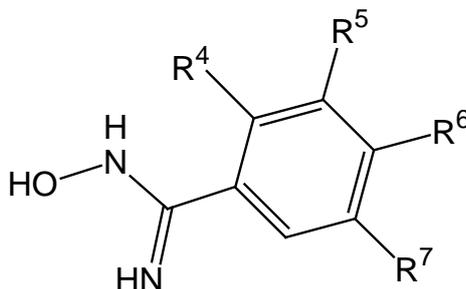
en un disolvente tal como xileno, tolueno, benceno, piridina, DMF, diclorometano, ácido acético, TFA, etc. a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas en presencia o ausencia de auxiliares tales como ácidos (por ejemplo, TFA, ácido acético, HCl, etc.), bases (por ejemplo, NaH, NaOAc, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, TEA, etc.), sales tetraalquilamonio, o agentes que retiran el agua (por ejemplo, cloruro de oxalilo, un anhídrido de ácido carboxílico, POCl<sub>3</sub>, PCl<sub>5</sub>, P<sub>4</sub>O<sub>10</sub>, tamices moleculares, etc.) (Lit.: por ejemplo, A. R. Gangloff, J. Litvak, E. J. Shelton, D. Sperandio, V. R. Wang, K. D. Rice, *Tetrahedron Lett.* 42 (2001), 1441–1443; T. Suzuki, K. Iwaoka, N. Imanishi, Y. Nagakura, K. Miyata, H. Nakahara, M. Ohta, T. Mase, *Chem. Pharm. Bull.* 47 (1999), 120–122; R. F. Poulain, A. L. Tartar, B. P. Déprez, *Tetrahedron Lett.* 42 (2001), 1495–1498; R. M. Srivastava, F. J. S. Oliveira, D. S. Machado, R. M. Souto-Maior, *Synthetic Commun.* 29 (1999), 1437–1450; E. O. John, J. M. Shreeve, *Inorganic Chemistry* 27 (1988), 3100–3104; B. Kaboudin, K. Navaee, *Heterocycles* 60 (2003), 2287–2292).

El compuesto de Estructura 3 se puede preparar mediante la reacción de los compuestos de Estructura 4



Estructura 4

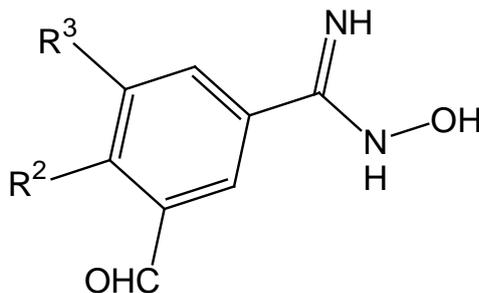
con los compuestos de Estructura 5



Estructura 5

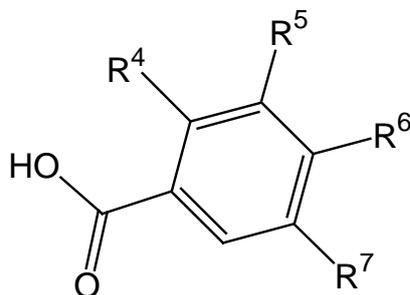
en un disolvente tal como DMF, THF, etc. en presencia de uno o más agentes de acoplamiento tales como TBTU, DCC, EDC, HBTU, HOBt, CDI, etc. y en presencia o ausencia de una base tal como trietilamina, base de Hünig, NaH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, etc. (Lit.: por ejemplo, A. Hamze, J.-F. Hernandez, P. Fulcrand, J. Martinez, *J. Org. Chem.* 68 (2003) 7316–7321; y la bibliografía citada anteriormente).

Los compuestos de Estructura 1 que son derivados 3-(3-formilfenil)-[1,2,4]oxadiazol se pueden preparar de una manera análoga (Lit.: por ejemplo, C. T. Brain, J. M. Paul, Y. Loong, P. J. Oakley, *Tetrahedron Lett.* 40 (1999) 3275–3278). Por lo tanto, los compuestos de Estructura 1 que representan derivados 3-(3-formilfenil)-[1,2,4]oxadiazol se pueden preparar mediante la reacción de compuesto de Estructura 6



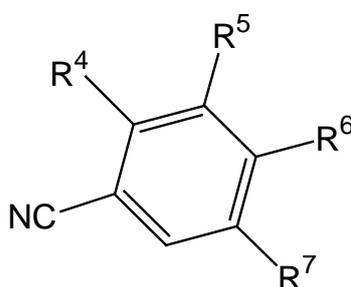
Estructura 6

con los compuestos de Estructura 7



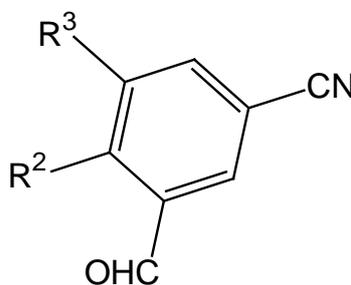
Estructura 7

Los compuestos de Estructuras 5 y 6 se pueden preparar mediante la reacción de compuestos de Estructura 8



Estructura 8

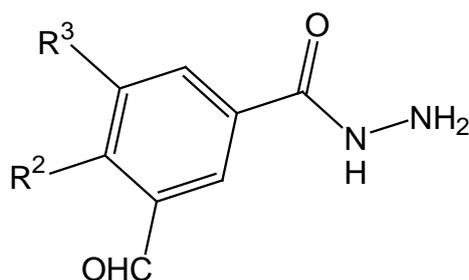
y de Estructura 9



Estructura 9

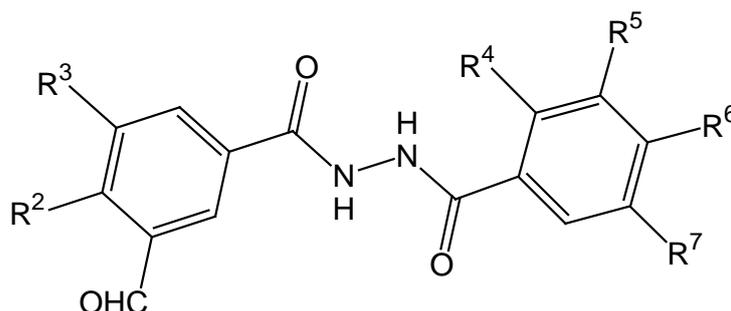
5 respectivamente, con hidroxilamina o una de sus sales en un disolvente tal como MeOH, etanol, piridina, etc. en presencia o ausencia de una base tal como Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, trietilamina, etc. (Lit.: por ejemplo T. Suzuki, K. Iwaoka, N. Imanishi, Y. Nagakura, K. Miyata, H. Nakahara, M. Ohta, T. Mase, *Chem. Pharm. Bull.* (1999), 47, 120–122; J. Cui, D. Crich, D. Wink, M. Lam, A. L. Rheingold, D. A. Case, W. T. Fu, Y. Zhou, M. Rao, A. J. Olson, M. E. Johnson, *Bioorg. Med. Chem.* (2003), 11, 3379–3392; R. Miller, F. Lang, Z. J. Song, D. Zewge, WO 2004/035538 (Merck & Co., Inc., USA); B. Kaboudin, K. Navaee, *Heterocycles* (2003), 60, 2287–2292). Para esta etapa, la función aldehído  
10 presente en la Estructura 9 puede requerir protección temporal.

Los compuestos de Estructura 1 que son derivados 2-(3-formilfenil)-[1,3,4]oxadiazol o 2-(3-formilfenil)-[1,3,4]tiadiazol se pueden preparar de manera similar mediante la reacción de compuestos de Estructura 4 con hidrazina (mediante el uso de un agente de acoplamiento tal como TBTU, DCC, EDC, HBTU, PyBOP, HOBt, CDI, etc.) para formar compuestos de Estructura 10



Estructura 10

que entonces pueden ser acoplados con los compuestos de Estructura 7 para proveer compuestos de Estructura 11

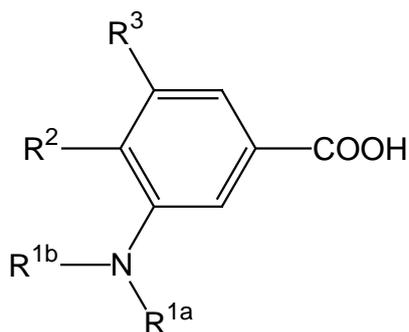


Estructura 11

La función aldehído presente en la Estructura 4 puede requerir protección temporal durante estas manipulaciones. Los compuestos de Estructura 11 también se pueden preparar siguiendo el orden de reacción inverso, *i.e.* mediante en primer lugar el acoplamiento de los compuestos de Estructura 7 con hidrazina seguido de la reacción del intermediario hidrazida correspondiente con los compuestos de Estructura 4. La deshidratación de los compuestos de Estructura 11 para formar el derivado 2-(3-formilfenil)-[1,3,4]oxadiazol deseado se lleva a cabo mediante el tratamiento de compuestos de Estructura 11 con un reactivo tal como POCl<sub>3</sub>, CCl<sub>4</sub> o CBr<sub>4</sub> en combinación con trifetilfosfina, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, reactivo de Burgess, etc. en un disolvente tal como tolueno, acetonitrilo, dioxano, THF, CHCl<sub>3</sub>, etc. a temperaturas entre 20 y 120 °C en presencia o ausencia de radiación de microondas. (Lit.: por ejemplo, M. A. Garcia, S. Martín-Santamaría, M. Cacho, F. Moreno de la Llave, M. Julian, A. Martínez, B. De Pascual-Teresa, A. Ramos, *J. Med. Chem.* (2005), 48, 4068-4075; C. T. Brain, J. M. Paul, Y. Loong, P. J. Oakley, *Tetrahedron Lett.* (1999), 40, 3275-3278). De manera similar, los derivados 2-(3-formilfenil)-[1,3,4]tiadiazol pueden ser obtenidos mediante la ciclización de compuestos de Estructura 11 con reactivo de Lawesson, opcionalmente en combinación con P<sub>2</sub>S<sub>5</sub>, en presencia o en ausencia de un disolvente tal como piridina, tolueno, THF, acetonitrilo, etc. a temperaturas elevadas con o sin radiación de microondas (Lit.: por ejemplo, A. A. Kiryanov, P. Sampson, A. J. Seed, *J. Org. Chem.* (2001), 66, 7925-7929).

Dependiendo de la naturaleza de la función presente en los residuos R<sup>4</sup> a R<sup>7</sup>, en particular R<sup>6</sup>, en las Estructuras 1, 3, 5, 7, 8, y 11, estas funciones pueden requerir una protección temporal. Los grupos protectores apropiados son conocidos por las personas experimentadas en la técnica e incluyen por ejemplo, un grupo bencilo o trialkilsililo para proteger un alcohol, un quetal para proteger un diol, etc. Estos grupos protectores pueden ser empleados de acuerdo con procedimientos estándar (por ejemplo, T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>a</sup> edición, Wiley Nueva York, 1991; P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme Stuttgart, 1994). De manera alternativa, los residuos deseados R<sup>4</sup> a R<sup>7</sup>, en particular R<sup>6</sup>, también pueden ser introducidos en etapas posteriores que siguen por ejemplo, la reacción de un compuesto de Estructura 4 ó 6 con un precursor adecuado de un compuesto de Estructura 5 y 7, respectivamente. De manera adicional, las funciones deseadas en R<sup>4</sup> a R<sup>7</sup>, en particular R<sup>6</sup>, también pueden ser establecidas después de la introducción de la fracción R<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>N en los esqueletos difenil-oxadiazol o difenil-tiadiazol. Los compuestos de Estructuras 5 y 7, o sus precursores están ya sea disponibles en el comercio o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos por las personas experimentadas en la técnica. Los procedimientos que llevan a cabo la transformación de un ácido carboxílico de Estructura 4 y 7 en un nitrilo de Estructura 9 y 8, respectivamente, son conocidos por las personas experimentadas en la técnica. La protección de la función aldehído presente en la Estructura 4 puede preceder la transformación del ácido en nitrilo. El grupo protector se puede escindir directamente después de la transformación o en una etapa posterior según sea conveniente.

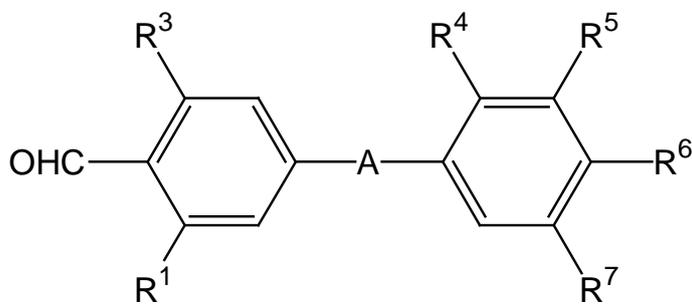
De manera alternativa, la fracción R<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>N también se puede introducir en un compuesto de Estructura 4 listo para proveer un compuesto de Estructura 12



Estructura 12

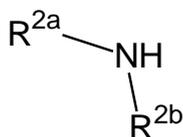
que entonces se emplea en las siguientes etapas de acoplamiento y ciclización para establecer el anillo central oxadiazol o tiadiazol.

Los compuestos de fórmula (I) en los cuales  $R^2$  representa  $-\text{CH}_2-\text{NR}^{2a}\text{R}^{2b}$  también se pueden preparar en analogía con el procedimiento descrito anteriormente a partir de compuestos de Estructura 13



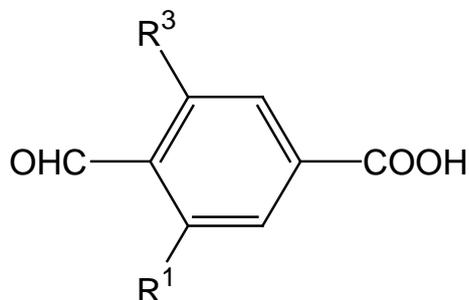
Estructura 13

5 y de compuestos de Estructura 14



Estructura 14

Tal como se describe en las secciones previas para los compuestos de Estructura 1, un compuesto de Estructura 13 se puede preparar en última instancia a partir de un compuesto de Estructura 15



Estructura 15

Entre los compuestos de Estructura 4 y 15, el ácido 3-formil-benzoico y el ácido 4-formilbenzoico están disponibles en el comercio.

10 Los ácidos 3-formil-4-alcóxilo-benzoico se pueden preparar de manera análoga a los procedimientos de la bibliografía (por ejemplo, P. Molina; M. Alajarin; A. Vidal, *Synthesis* 1992, 293-296) a partir del producto disponible

en el comercio etil 4-hidroxibenzoato. Los ácidos 4-alcoxilo-3-formil-5-metilo benzoico se pueden preparar de una manera análoga a partir de éster metílico del ácido 4-hidroxi-3-metilbenzoico, disponible en el comercio.

Los ácidos 3-formil-4-alquil-benzoico se pueden preparar a partir de éster metílico del ácido 4-bromo-3-metilbenzoico, disponible en el comercio, que puede ser oxidado de acuerdo con procedimientos de la bibliografía (por ejemplo, O. Miyata *et al. Synlett* 2006, 893-896) para producir éster metílico del ácido 3-formil-4-bromobenzoico. Estos compuestos pueden entonces ser tratados con el derivado alquénil boro apropiado (por ejemplo, 2,4,6-trivinilciclotriboroxano) bajo condiciones de Suzuki (Lit.: por ejemplo, F. Kerins, D. F. O'Shea, *J. Org. Chem.* (2002), 67, 4968-4971) seguido por hidrogenación catalítica y posterior corte de éster para proveer el ácido 3-formil-4-alquilbenzoico deseado. De manera alternativa, el grupo alquilo, en particular un grupo metilo, también puede ser introducido empleando los reactivos alquil-Zn apropiados bajo condiciones de Negishi (por ejemplo, H. Matsushita, E. Negishi, *J. Org. Chem.* (1982), 47, 4161-4165). El grupo 3-formilo puede requerir protección, por ejemplo, como un acetal, durante las transformaciones.

Los ácidos 3-formil-5-alcoxilo-benzoico se pueden preparar de manera análoga a los procedimientos de la bibliografía (por ejemplo, H. Zhao, A. Thurkauf, *Synthetic Communications* (2001), 31, 1921-1926) a partir de diéster metílico del ácido 5-hidroxi-1,3-bencendicarboxílico, disponible en el comercio.

En general, los ácidos 5-alquil-3-formil-benzoico se pueden preparar a partir de ácido 5-bromo-3-formil-benzoico, que a su vez se prepara a partir de ácido 3-formil-benzoico de acuerdo con procedimientos de la bibliografía (por ejemplo, D. Zhao, J. S. Moore, *J. Org. Chem.* (2002), 67, 3548-3554). De esta manera, un éster de ácido 5-bromo-3-formil-benzoico se hace reaccionar con el derivado alquénil boro apropiado (por ejemplo, 2,4,6-trivinilciclotriboroxano) bajo condiciones de Suzuki (Lit.: por ejemplo, F. Kerins, D. F. O'Shea, *J. Org. Chem.* (2002), 67, 4968-4971) seguido de hidrogenación catalítica y posterior corte de éster para proveer el ácido 5-alquil-3-formilbenzoico deseado. De manera alternativa, el grupo alquilo puede ser introducido empleando los reactivos alquil-Zn apropiados bajo condiciones de Negishi (por ejemplo, H. Matsushita, E. Negishi, *J. Org. Chem.* (1982), 47, 4161-4165). El grupo 3-formilo puede requerir protección, por ejemplo, como un acetal durante estas transformaciones. Más específicamente, el ácido 5-metil-3-formil-benzoico se puede preparar mediante la brominación de ácido 3,5-dimetilbenzoico empleando Br<sub>2</sub> en presencia de 2,2'-azo-bis-isobutirnitrito (Lit. por ejemplo, Y. Sawada, *et al. J. Pesticide Sci.* (2002), 27, 365-373) para proveer ácido 3-bromometil-5-metil-benzoico que es entonces oxidado con MnO<sub>2</sub> (Lit. por ejemplo, S. Goswami, *et al. Chem. Letters* 34 (2005), 194-195) para proveer el ácido 5-metil-3-formil-benzoico deseado.

Los ácidos 5-alquil-3-formil-benzoico se pueden preparar mediante la reacción de 1,3-dibromo-5-alquil benceno con Mg seguido por CO<sub>2</sub> para proveer el ácido 3-bromo-5-alquil-benzoico (Lit. por ejemplo, R. Cosmo; S. Sternhell; *Austr. J. Chem.* (1987), 40, 1107-26). Después de la esterificación el éster de ácido 3-bromo-5-alquil-benzoico resultante puede ser entonces tratado con butil litio seguido por DMF (Lit. por ejemplo, A. S. Kende; M. Zhong *Synthetic Commun.* (1999), 29, 3401-3407) para proveer el éster de ácido 5-alquil-3-formil-benzoico correspondiente es entonces hidrolizado hasta el ácido 5-alquil-3-formil-benzoico deseado.

Los ácidos 3-alcoxilo-4-formil-benzoico se pueden preparar mediante el tratamiento de ácido 4-formil-3-hidroxibenzoico, disponible en el comercio, con un agente alquilante apropiado tal como yoduro de metilo, yoduro de etilo, bromuro de isopropilo, etc. en presencia de una base tal como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, etc. de manera análoga a los procedimientos de la bibliografía (por ejemplo, Z. B. Fei, F. E. McDonald, *Organic Letters* (2007), 9, 3547-3550) para proveer el alquil éster de ácido 3-alcoxilo-4-formil-benzoico que puede entonces ser cortado para proveer el ácido 3-alcoxilo-4-formil-benzoico deseado. En algunos casos puede ser benéfico esterificar el ácido 4-formil-3-hidroxibenzoico antes de la etapa de alquilación para permitir mayor versatilidad de la síntesis.

La preparación de ácido 4-formil-5-metil-5-alcoxilo-benzoico puede comenzar mediante la preparación de ácido 3-hidroxi-5-metil-benzoico de acuerdo con procedimientos de la bibliografía (por ejemplo, T. Lu, *et al. Bioorg. Med. Chem. Letters* (2004), 14, 3727-3731). El ácido benzoico entonces se esterifica y alquila ya sea en un procedimiento de una sola etapa o en un procedimiento de dos etapas para proveer el éster de ácido 3-alcoxilo-5-metil-benzoico apropiado. El éster es entonces saponificados nuevamente antes de que el ácido 3-alcoxilo-5-metil-benzoico resultante sea formilado mediante tratamiento con *tert*-butóxido de potasio y butil litio seguido por DMF a baja temperatura en THF, en analogía con un procedimiento de la bibliografía (por ejemplo, S. Sinha; B. Mandal; S. Chandrasekaran; *Tetrahedron Letters* (2000), 41, 3157-3160) para proveer el ácido 4-formil-5-metil-5-alcoxilo-benzoico deseado.

El ácido 4-formil-3-metil-benzoico, el ácido 4-formil-3-etil-benzoico y el ácido 4-formil-3,5-dimetil-benzoico se pueden preparar a partir de ácido 4-bromo-3-metil-benzoico, de ácido 4-bromo-3-etil-benzoico y de ácido 4-bromo-3,5-dimetil-benzoico, respectivamente, disponibles en el comercio, mediante el tratamiento del éster de *tert*-butilo correspondiente con butil litio seguido por DMF de manera análoga a los procedimientos de la bibliografía (por ejemplo, A. S. Kende; M. Zhong, *Synthetic Commun.* (1999), 29, 3401-3407).

En la siguiente sección se provee un acceso más general a los ácidos 3-alquil-4-formil-benzoico: ácido 2-bromo-tereftálico o diéster metílico del ácido 2-bromo-tereftálico, disponibles en el comercio, son transformados en 2-bromo-tereftalaldehído vía una secuencia de reducción-oxidación en analogía con procedimientos de la bibliografía

- (por ejemplo, K. R. Roesch, H. Zhang, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* (2001), 66, 8042–8051 (información de apoyo); T. Ise, D. Shiomi, K. Sato, T. Takui, *Chemistry of Materials* (2005), 17, 4486–4492; S. Narsimhan, K. G. Prasad, S. Madhavan, *Synthetic Commun.* (1995), 25, 1689–1697). Entonces se somete el 2-bromo-tereftalaldehído a la reacción de Cannizzaro de acuerdo a un procedimiento de la bibliografía (S. E. Hazlet, G. Bosmajian, J. H. Estes, E. F. Tallyn, *J. Org. Chem.* (1964), 29, 2034–2036) para proveer ácido 3-bromo-4-hidroximetil-benzoico que es entonces oxidado, por ejemplo, mediante tratamiento con MnO<sub>2</sub> (Lit. por ejemplo, T. Ise, D. Shiomi, K. Sato, T. Takui, *Chemistry of Materials* (2005), 17, 4486–4492; S. Goswami, *et al. Chem. Letters* (2005), 34, 194–195) hasta ácido 3-bromo-4-formil-benzoico. Este compuesto es entonces trabajado hasta el ácido 3-alquil-4-formil-benzoico deseado ya sea mediante su tratamiento con el derivado alquenil boro apropiado (por ejemplo, 2,4,6-trivinil-ciclotriboroxano) bajo condiciones de Suzuki (Lit.: por ejemplo, F. Kerins, D. F. O'Shea, *J. Org. Chem.* (2002), 67, 4968–4971) seguido por hidrogenación catalítica o mediante su reacción con los reactivos alquil-Zn apropiados bajo las condiciones de Negishi (por ejemplo, H. Matsushita, E. Negishi, *J. Org. Chem.* (1982), 47, 4161–4165). El grupo 4-formilo y la función ácido carboxílico pueden requerir protección, por ejemplo, como un acetal y un éster, respectivamente, durante estas transformaciones.
- Los ácidos 4-formil-3-alquil-5-metil benzoico se pueden preparar a partir del ácido 3,5-dibromo-4-metil-benzoico, disponible en el comercio, o uno de sus ésteres. De esta manera, el éster de ácido 3,5-dibromo-4-metil-benzoico es brominado empleando *N*-bromosuccinimida en CCl<sub>4</sub> (de acuerdo con por ejemplo, J. B. Doherty, *et al.*, WO 02/058695 (Merck & Co), p. 125) para proveer el éster de ácido 3,5-dibromo-4-bromometil-benzoico que es entonces transformado en éster metílico del ácido 3,5-dibromo-4-formil-benzoico de manera análoga a los procedimientos de la bibliografía (por ejemplo, S. Goswami, *et al. Chem. Letters* (2005), 34, 194–195). Este compuesto puede ser entonces transformado al ácido 4-formil-3-alquil-5-metil benzoico mediante el uso de las reacciones de Suzuki y/o Negishi mencionadas anteriormente empleando el derivado alquenil boro apropiado y el reactivo alquil-Zn, respectivamente.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención pero no limitan su alcance de ninguna manera.

## 25 Ejemplos

- Todas las temperaturas se presentan en °C. Los compuestos se caracterizaron mediante <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz) o <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz) (Varian Oxford; los desplazamientos químicos se proporcionan en ppm de manera relativa al disolvente empleado; multiplicidades: s = singlete, d = doblete, t = triplete, p = pentuplete, h = hexete, hept = heptete, m = multiplete, br = amplio, las constantes de acoplamiento se presentan en Hz; mediante LC-MS (Finnigan Navigator con bomba binaria HP 1100 y DAD, columna: 4,6x50 mm, Zorbax SB-AC, 5 μm, 120 Å, gradiente: 5–95% MeCN en agua, 1 min., con 0,04% de TFA, flujo: 4,5 mL/min), t<sub>R</sub> se presenta en min.; los tiempos de retención o LC-MS marcados con \* se refieren a LC desarrollados bajo condiciones básicas, *i.e.* eluyendo con un gradiente de MeCN en agua que contiene 13 mM de hidróxido de amonio, todas las demás condiciones idénticas; los tiempos de retención o LC-MS marcados con \*\* se refieren a LC desarrollado bajo las siguientes condiciones: columna: Zorbax Extended C18, 1,8 μm, 4,6 x 20 mm, gradiente: 5–95% MeCN en agua, 1 min., con 0,04% de TFA, flujo: 4,5 mL/min.; mediante TLC (placas para TLC de Merck, Gel de sílice 60 F<sub>254</sub>); o mediante punto de fusión. Los compuestos son purificados mediante HPLC preparativa (columna: X-terra RP18, 50x19 mm, 5 μm, gradiente: 10–95% MeCN en agua que contiene 0,5 % de ácido fórmico) o mediante MPLC (bomba Labomatic MD-80-100, detector lineal UVIS-201, columna: 350x18 mm, Labogel-RP-18-5s-100, gradiente: 10% de MeOH en agua hasta 100% MeOH).

### 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzonitrilo

El compuesto del título se prepara a partir de 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzaldehído siguiendo procedimientos de la bibliografía (A. K. Chakraborti, G. Kaur, *Tetrahedron* (1999), 55, 13265–13268). LC-MS: t<sub>R</sub> = 0,90 min.; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,24 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,63 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 5,19 (s, 1H), 7,30 (s, 2H).

### 45 3-cloro-4-hidroxi-5-metil-benzonitrilo

El compuesto del título se prepara a partir de 2-cloro-6-metil-fenol, disponible en el comercio, de manera análoga a los procedimientos de la bibliografía (ver 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzonitrilo). LC-MS: t<sub>R</sub> = 0,85 min. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,33 (s, 3H), 6,10 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,53 (d, J = 1,8 Hz, 1H).

### 4-hidroxi-3-metoxi-5-metil-benzonitrilo

- 50 El compuesto del título se prepara a partir de 2-hidroxi-3-metoxi-tolueno, disponible en el comercio, de manera análoga a los procedimientos de la bibliografía (ver 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzonitrilo). LC-MS: t<sub>R</sub> = 0,84 min. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,27 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 6,24 (s, 1H), 6,97 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H).

### 3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-benzonitrilo

- 55 El compuesto del título se prepara a partir de 3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído, disponible en el comercio, de manera análoga a los procedimientos de la bibliografía (ver 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzonitrilo). LC-MS: t<sub>R</sub> = 0,82 min.; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 3,98 (s, 3H), 6,36 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,34 (s, 1H).

**4-hidroxi-2-metoxi-benzonitrilo**

El compuesto del título se prepara a partir de 4-hidroxi-2-metoxi-benzaldehído, disponible en el comercio, de manera análoga a los procedimientos de la bibliografía (ver 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzonitrilo). LC-MS:  $t_R = 0,74$  min.  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  3,84 (s, 3H), 6,47 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 7,49 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 10,60 (s, 1H).

**4-hidroxi-2-metil-benzonitrilo**

Una solución de 4-metoxi-2-metilbenzonitrilo (5,0 g, 33,97 mmol) en DCM (150 ml) se enfría hasta 0 °C antes de agregar, gota a gota, una solución 1 M de  $\text{BBr}_3$  en DCM (136 mL, 136 mmol). Se permite que la mezcla de reacción alcance temperatura ambiente y se mantiene la agitación a 45 °C durante 5 días. Luego se agrega agua hielo (500 ml) y la reacción se agita durante 1 h antes de agregar  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (250 ml). Se extrae la mezcla con DCM (200 mL, luego 4 x 100 ml) y los extractos orgánicos se secan empleando  $\text{MgSO}_4$ , se filtran y se evaporan proporcionando el compuesto del título como un sólido café (4,7 g). LC-MS:  $t_R = 0,76$  min.  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  2,38 (s, 3H), 6,73 (dd,  $J = 8,5, 2,0$  Hz, 1H), 6,79 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,55 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 10,49 (s, 1H).

**4,N-dihidroxi-3,5-dimetil-benzamida**

El compuesto del título se preparó a partir de 4-hidroxi-3,5-dimetil-benzonitrilo, disponible en el comercio, de acuerdo con procedimientos de la bibliografía (por ejemplo, E. Meyer, A. C. Joussef, H. Gallardo, *Synthesis* 2003, 899-905).  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,20 (s, 2H), 2,20 (s, 6H).

**3-etil-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamida**

El compuesto del título se prepara a partir de 2-etil-6-metil-fenol, disponible en el comercio, (o *vide infra*) siguiendo procedimientos de la bibliografía (G. Trapani, A. Latrofa, M. Franco, C. Altomare, E. Sanna, M. Usala, G. Biggio, G. Liso, *J. Med. Chem.* (1998), 41, 1846-1854; A. K. Chakraborti, G. Kaur, *Tetrahedron* (1999), 55, 13265-13268; E. Meyer, A. C. Joussef, H. Gallardo, *Synthesis* 2003, 899-905). LC-MS:  $t_R = 0,55$  min.;  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  9,25 (br s, 1H), 7,21 (s, 2H), 5,56 (s, 2H), 2,55 (c,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,10 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H).

**4,N-dihidroxi-3-metil-5-propil-benzamida**

El compuesto del título se prepara a partir de 2-metil-6-propil-fenol, disponible en el comercio, de manera análoga a los procedimientos de la bibliografía (por ejemplo, B. Roth *et al.*, *J. Med. Chem.* (1988), 31, 122-129; y la bibliografía citada para 3-etil-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamida). LC-MS:  $t_R = 0,54$  min.;  $[\text{M}+1]^+ = 209,43$ ;  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  0,90 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H), 1,48-1,59 (m, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,56 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 9,34 (s, 1H).

**3-cloro-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamida**

El compuesto del título se prepara a partir de 2-cloro-6-metil-fenol, disponible en el comercio, de manera análoga a los procedimientos de la bibliografía (por ejemplo, B. Roth *et al.*, *J. Med. Chem.* (1988), 31, 122-129; y la bibliografía citada para 3-etil-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamida). 3-cloro-4-hidroxi-5-metil-benzaldehído: LC-MS:  $t_R = 0,49$  min.;  $[\text{M}+1]^+ = 201,00$ ;  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,24 (s, 2H), 2,35 (s, 4H), 5,98 (br s, 1H), 7,59 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 7,73 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 9,80 (s, 1H); 3-cloro-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamida:  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  2,21 (s, 3H), 5,72 (br s, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 9,29 (br s, 1H), 9,48 (br s, 1H).

**4,N-dihidroxi-2-metoxi-benzamida**

El compuesto del título se prepara a partir de 4-hidroxi-2-metoxibenzaldehído, disponible en el comercio, de manera análoga a los procedimientos de la bibliografía (ver 3-etil-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamida). LC-MS:  $t_R = 0,41$  min.;  $[\text{M}+1]^+ = 183,06$ ;  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  3,74 (s, 3H), 5,47 (s, 2H), 6,35 (dd,  $J = 8,3, 1,5$  Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 7,21 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 9,42 (s, 2H).

**ácido 3-[2-etil-4-(N-hidroxycarbamimidoil)-6-metil-fenil]-propiónico**

a) A una solución de 5-etil-4-hidroxi-3-metilbenzaldehído enfriado a hielo (10,0 g, 60,9 mmol) en DCM (50 ml) y piridina (15 ml), se agrega anhídrido de ácido trifluorometansulfónico (18,9 g, 67 mmol) durante un período de 20 min. Una vez completada la adición, se retira el baño de hielo y la reacción se agita por 2 h adicionales a temperatura ambiente. La mezcla es diluida con DCM (150 ml), lavada tres veces con agua, secada empleando  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y evaporada. El residuo se purifica mediante CC eluyendo con Hept:EA 9:1 proporcionando 2-etil-4-formil-6-metil-fenil éster de ácido trifluoro-metansulfónico como un aceite amarillo pálido (10,75 g). LC-MS:  $t_R = 1,07$  min.;  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,98 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 2,85 (c,  $J = 10,1$  Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,30 (t,  $J = 10,2$  Hz, 3H).

b) A una solución agitada del triflato anterior (10,7 g, 36,1 mmol) en DMF seco (75 ml) se agregan secuencialmente TEA (7,3 g, 72,2 mmol), acrilato de metilo (31,1 g, 361 mmol), DPPP (819 mg, 1,99 mmol) y  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (405 mg, 1,81 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 115 °C durante 5 h, enfriada a temperatura ambiente, diluida con  $\text{Et}_2\text{O}$

(350 ml) y lavada dos veces con HCl acuoso 1 N y una vez con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. El extracto orgánico se seca empleando MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora. El residuo se purifica mediante CC eluyendo con Hept:EA 19:1 proporcionando éster metílico del ácido 3-(2-etil-4-formil-6-metil-fenil)-acrílico como un líquido incoloro (5,93 g). LC-MS: t<sub>R</sub> = 0,99 min.

5 c) Una suspensión de éster metílico del ácido 3-(2-etil-4-formil-6-metil-fenil)-acrílico (5,93 g, 25,53 mmol) en MeOH (140 ml) y NaOH acuoso 2 N (45 ml) se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Se evapora el MeOH y la solución acuosa se extrae dos veces con DCM. La fase acuosa se acidifica con HCl acuoso al 37%. El precipitado que se forma es recolectado, lavado con agua y secado. El producto se purificó aún más mediante recristalización a partir de EA (100 ml) proporcionando ácido 3-(2-etil-4-formil-6-metil-fenil)-acrílico como cristales amarillos (4,2 g).  
10 LC-MS: t<sub>R</sub> = 0,87 min.

d) A una solución de ácido 3-(2-etil-4-formil-6-metil-fenil)-acrílico (2,75 g, 12,6 mmol) y DIPEA (1,8 g, 13,8 mmol) en etanol (80 ml), se agrega Pd/C (275 mg, 10% Pd, humectado con 50% de agua). La mezcla se agita durante 16 h a temperatura ambiente bajo 1 atm de H<sub>2</sub>. El catalizador se retira mediante filtración y el filtrado se concentra. El residuo se disuelve en EA y se lava con HCl acuoso 2 N, seguido de HCl 1 N y solución salina. El extracto orgánico se seca empleando Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora proporcionando ácido 3-(2-etil-4-hidroximetil-6-metil-fenil)-propiónico como un sólido blanco (2,8 g). LC-MS: t<sub>R</sub> = 0,76 min.

e) Una solución de ácido 3-(2-etil-4-hidroximetil-6-metil-fenil)-propiónico (2,8 g, 12,6 mmol) en AcOH (50 ml) se trata con MnO<sub>2</sub> (3,9 g, 45,4 mmol) y la mezcla resultante se agita a 80 °C durante 4 h. La mezcla se filtra y el filtrado se concentra. El producto bruto se purifica mediante CC eluyendo con DCM proporcionando ácido 3-(2-etil-4-formil-6-metil-fenil)-propiónico como un sólido beige (1,76 g). LC-MS: t<sub>R</sub> = 0,86 min.

f) Una solución de ácido 3-(2-etil-4-formil-6-metil-fenil)-propiónico (1,67 g, 7,58 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (780 mg, 11,36 mmol) en 1-metil-2-pirrolidona se calienta hasta 80 °C durante 30 min. en microondas (300 W, enfriamiento activo durante la irradiación). La mezcla de reacción se diluye con Et<sub>2</sub>O y se lava con agua y solución salina. El extracto orgánico se seca empleando Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora proporcionando ácido 3-(4-ciano-2-etil-6-metil-fenil)-propiónico como un sólido beige (1,55 g). LC-MS: t<sub>R</sub> = 0,89 min., <sup>1</sup>H RMN (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 12,25 (s, 1H), 7,45 (s, 2H), 2,91-2,84 (m, 2H), 2,67-2,59 (m, 2H), 2,35-2,30 (m, 5H), 1,14 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

g) Se disuelve cuidadosamente tert-butóxido de potasio (2,71 g, 24,1 mmol) en MeOH (25 ml). A esta solución se agrega clorhidrato de hidroxilamina (1,44 g, 20,7 mmol) seguido de ácido 3-(4-ciano-2-etil-6-metil-fenil)-propiónico (1,50 g, 6,90 mmol) disuelto en MeOH (7,5 ml). La mezcla se somete a reflujo durante 8 h y se evapora el solvente. El residuo se disuelve en HCl acuoso 2 N y se extrae con EA. Se ajusta el pH de la fase acuosa a pH 5 mediante la adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y la mezcla se extrae tres veces con EA. Los extractos orgánicos combinados son se secan empleando Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, evaporados y se secan proporcionando ácido 3-[2-etil-4-(N-hidroxicarbamimidol)-6-metil-fenil]-propiónico como un sólido blanco (1,4 g). LC-MS: t<sub>R</sub> = 0,60 min., [M+1]<sup>+</sup> = 251,17.

#### 35 **ácido 3-[4-(N-hidroxicarbamimidol)-2,6-dimetil-fenil]-propiónico**

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ácido 3-[2-etil-4-(N-hidroxicarbamimidol)-6-metil-fenil]-propiónico a partir de 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído. LC-MS: t<sub>R</sub> = 0,57 min., [M+1]<sup>+</sup> = 237,02; <sup>1</sup>H RMN (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 2,29 (s, 6H), 2,30-2,36 (m, 2H), 2,80-2,87 (m, 2H), 5,66 (s, 2H), 7,30 (s, 2H), 9,46 (s, 1H).

#### **4-bromo-2-etil-6-metil-anilina**

40 El compuesto del título se preparó a partir de 2-etil-6-metil-anilina, disponible en el comercio, siguiendo procedimientos de la bibliografía (R. A. Benkeser, R. A. Hickner, D. I. Hoke, O. H. Thomas, *J. Am. Chem. Soc.* (1958), **80**, 5289-5293). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,27 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,51 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 3,61 (s br, 2H), 7,09 (s, 2H).

#### **4-amino-3-etil-5-metil-benzonitrilo**

45 El compuesto del título se preparó a partir de 4-bromo-2-etil-6-metil-anilina siguiendo procedimientos de la bibliografía (J. Zanon, A. Klapars, S. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* (2003), **125**, 2890-2891). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,29 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,52 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 4,10 (br s, 2H), 7,25 (s br, 2H).

#### **4-bromo-3-etil-5-metil-benzonitrilo**

50 El compuesto del título se preparó a partir de 4-amino-3-etil-5-metil-benzonitrilo y bromuro de cobre (II) siguiendo procedimientos de la bibliografía (M. P. Doyle, B. Siegfried, J. F. Dellaria Jr., *J. Org. Chem.* (1977), **42**, 2426-2429). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,26 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,83 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,37 (s, 1H).

#### **Éster etílico de ácido 3-(4-ciano-2-etil-6-metil-fenil)-propiónico**

El compuesto del título se preparó a partir de 4-bromo-3-etil-5-metil-benzonitrilo y acrolein dietil acetal, disponible en el comercio, siguiendo procedimientos de la bibliografía (G. Battistuzzi, S. Cacchi, G. Fabrizi, R. Bernini, *Synlett*

(2003), **8**, 1133–1136). LC–MS:  $t_R = 0,91$  min.;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,2 (m, 6H), 2,38 (s, 3H), 2,44 (m, 2H), 2,70 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 3,03 (m, 2H), 4,18 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,34 (s, 1H).

**Éster etílico de ácido 3-[2-etil-4-(N-hidroxicarbamidoil)-6-metil-fenil]-propiónico**

5 Se transformó ácido 3-(4-ciano-2-etil-6-metil-fenil)-propiónico a la hidroxilamina correspondiente de acuerdo con procedimientos de la bibliografía empleando TEA como base (por ejemplo, E. Meyer, A. C. Joussef, H. Gallardo, *Synthesis* **2003**, 899–905). LC–MS:  $t_R = 0,77$  min.;  $[\text{M}+1]^+ = 279,52$ ;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  1,19 (m, 6H), 2,29 (s, 3H), 2,41 (m, 2H), 2,62 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 2,88 (m, 2H), 4,09 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 5,68 (br s, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 9,47 (s, 1H).

**rac-4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-N-hidroxi-3,5-dimetil-benzamidina**

10 a) A una solución de 3,5-dimetil-4-hidroxi-benzonitrilo (5,0 g, 34,0 mmol) en THF (40 ml), se añadió rac-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-MeOH (4,49 g, 34,0 mmol) seguido por  $\text{PPh}_3$  (13,4 g, 50,9 mmol). La mezcla se enfría con un baño agua hielo antes de agregar DEAD (8,87 g, 50,9 mmol, 23,4 mL de una solución al 40% en tolueno) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, el disolvente es retirado a vacío y el residuo se purifica mediante CC eluyendo con Hept:EA 99:1 hasta 92:8 proporcionando rac-4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-3,5-dimetil-benzonitrilo como un aceite amarillo pálido (7,20 g). LC–MS:  $t_R = 0,99$  min.,  $[\text{M}+1]^+ =$  no detectado.

15 b) A una solución de *tert*-butilato de potasio (6,18 g, 55,1 mmol) en MeOH (125 ml), se añadió clorhidrato de hidroxilamina (5,74 g, 82,7 mmol). A esta solución, se agrega una solución de rac-4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-3,5-dimetil-benzonitrilo (7,20 g, 27,6 mmol) en MeOH (40 ml). Entonces la mezcla se somete a reflujo durante 72 h antes de retirar el disolvente *in vacuo*. El residuo se purifica mediante HPLC preparativa (XBridge Prep C18, 30x75 mm, 5  $\mu\text{m}$ , 2–95% de acetonitrilo en agua que contiene 0,5% de  $\text{NH}_3$  acuso saturado) proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (4,85 g). LC–MS:  $t_R = 0,67$  min.,  $[\text{M}+1]^+ = 295,06$ ;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,43 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 2,29 (s, 6H), 3,76–3,81 (m, 1H), 3,83–3,88 (m, 1H), 3,93–3,99 (m, 1H), 4,17–4,23 (m, 1H), 4,47–4,54 (m, 1H), 5,02 (br s, 1H), 7,28 (s, 2H).

25 **(R)-3-cloro-4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-N-hidroxi-5-metil-benzamidina**

El compuesto del título se obtiene como un aceite incoloro (1,39 g) en analogía con rac-4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-N-hidroxi-3,5-dimetil-benzamidina a partir de 3-cloro-4-hidroxi-5-metil-benzonitrilo y L- $\alpha$ , $\beta$ -isopropiliden glicerol. LC–MS:  $t_R = 0,66$  min.,  $[\text{M}+H]^+ = 314,96$ .

**(R)-4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-N-hidroxi-3-metoxi-5-metil-benzamidina**

30 El compuesto del título se obtiene como un aceite beige (1,16 g) en analogía con rac-4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-N-hidroxi-3,5-dimetil-benzamidina a partir de 4-hidroxi-3-metoxi-5-metil-benzonitrilo y L- $\alpha$ , $\beta$ -isopropiliden glicerol. LC–MS:  $t_R = 0,65$  min.,  $[\text{M}+H]^+ = 311,0$ .

**(R)-3-cloro-4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-N-hidroxi-5-metoxi-benzamidina**

35 El compuesto del título se prepara de manera análoga a rac-4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-N-hidroxi-3,5-dimetil-benzamidina a partir de 3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-benzonitrilo y L- $\alpha$ , $\beta$ -isopropiliden glicerol. LC–MS:  $t_R = 0,42$  min.,  $[\text{M}+H]^+ = 331,17$ ;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  1,30 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,87–3,93 (m, 2H), 4,00–4,12 (m, 2H), 4,36 (quint. J = 5,8 Hz, 1H), 5,90 (s, 2H), 7,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,71 (s, 1H).

**(R)-4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-N-hidroxi-2-metoxi-benzamidina**

40 El compuesto del título se obtiene como un aceite beige (2,46 g) en analogía con rac-4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-N-hidroxi-3,5-dimetil-benzamidina a partir de 4-hidroxi-2-metoxi-benzonitrilo y L- $\alpha$ , $\beta$ -isopropiliden glicerol. LC–MS:  $t_R = 0,62$  min.,  $[\text{M}+H]^+ = 296,97$ .

**(S)-4-(3-amino-2-hidroxi-propoxi)-3-etil-5-metilbenzonitrilo**

45 a) A una solución de 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzonitrilo (5,06 g, 31,4 mmol) en THF (80 ml), se añadieron  $\text{PPh}_3$  (9,06 g, 34,5 mmol) y (R)-glicol (2,29 mL, 34,5 mmol). La mezcla se enfría hasta 0 °C antes de agregar DEAD en tolueno (15,8 mL, 34,5 mmol). La mezcla se agita durante 18 h mientras se calienta hasta temperatura ambiente. El disolvente se evapora y el crudo se purifica mediante CC eluyendo con Hept:EA 7:3 proporcionando 3-etil-5-metil-4-oxiranilmetoxi-benzonitrilo como un aceite amarillo (5,85 g). LC–MS:  $t_R = 0,96$  min.;  $[\text{M}+42]^+ = 259,08$ .

50 b) El epóxido anterior se disuelve en  $\text{NH}_3$  7 N en MeOH (250 ml) y la solución se agitó a 65 °C durante 18 h. El disolvente se evaporó proporcionando (S)-4-(3-amino-2-hidroxi-propoxi)-3-etil-5-metilbenzonitrilo crudo como un aceite amarillo (6,23 g). LC–MS:  $t_R = 0,66$  min.;  $[\text{M}+1]^+ = 235,11$ .

**N-((S)-3-[2-etil-4-(N-hidroxicarbamimidoil)-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida**

- 5 a) A una solución de (S)-4-(3-amino-2-hidroxi-propoxi)-3-etil-5-metilbenzocarbonitrilo (6,23 g, 26,59 mmol), se añadieron ácido glicólico (2,43 g, 31,9 mmol), HOBt (4,31 g, 31,9 mmol), y clorhidrato de EDC (6,12 g, 31,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h antes de diluirla con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y de ser se extrajo dos veces con EA. Los extractos orgánicos combinados son se secaron empleando MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran. El producto bruto se purificó mediante CC con DCM que contiene 8% de MeOH proporcionando (S)-N-[3-(4-ciano-2-etil-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida como un aceite amarillo (7,03 g). LC-MS: t<sub>R</sub> = 0,74 min.; [M+1]<sup>+</sup> = 293,10; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,25 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 2,32 (s, 3H), 2,69 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 3,48-3,56 (m, 3 H), 3,70-3,90 (m, 3 H), 4,19 (br s, 3 H), 7,06 (m, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H).
- 10 b) El nitrilo anterior se convirtió en N-hidroxi-benzamida de acuerdo con procedimientos de la bibliografía (por ejemplo, E. Meyer, A. C. Joussef, H. Gallardo, *Synthesis* **2003**, 899-905). LC-MS: t<sub>R</sub> = 0,51 min.; [M+1]<sup>+</sup> = 326,13; <sup>1</sup>H RMN (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,17 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,62 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 3,23 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,67 (m, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,93 (m, 1H), 5,27 (br s, 1H), 5,58 (br s, 1H), 5,70 (s, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,67 (m, 1H), 9,46 (br s, 1H).

**rac-2-hidroxi-N-(2-hidroxi-3-[4-(N-hidroxicarbamimidoil)-2,6-dimetil-fenoxi]-propil)-acetamida**

El compuesto del título se preparó de manera análoga a N-((S)-3-[2-etil-4-(N-hidroxicarbamimidoil)-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida. LC-MS: t<sub>R</sub> = 0,48 min.; [M+1]<sup>+</sup> = 312,05; <sup>1</sup>H RMN (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 2,21 (s, 6 H), 3,14-3,25 (m, 1 H), 3,35-3,46 (m, 1 H), 3,60-3,69 (m, 2 H), 3,80 (s, 2 H), 3,85-3,94 (m, 1 H), 5,69 (s, 2 H), 7,30 (s, 2 H), 7,63 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,11 (s, 1 H).

**(S)-2-hidroxi-N-(2-hidroxi-3-[4-(N-hidroxicarbamimidoil)-2,6-dimetil-fenoxi]-propil)-acetamida**

El compuesto del título se prepara de manera análoga a N-((S)-3-[2-etil-4-(N-hidroxicarbamimidoil)-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida. LC-MS: t<sub>R</sub> = 0,23 min.; [M+1]<sup>+</sup> = 312,25.

**(S)-N-(3-[2-cloro-4-(N-hidroxicarbamimidoil)-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida**

- 25 El compuesto del título se obtiene como una cera beige (1,1 g) en analogía con N-((S)-3-[2-etil-4-(N-hidroxicarbamimidoil)-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida a partir de 3-cloro-4-hidroxi-5-metil-benzocarbonitrilo. LC-MS: t<sub>R</sub> = 0,48 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 331,94.

**(S)-2-hidroxi-N-(2-hidroxi-3-[4-(N-hidroxicarbamimidoil)-2-metoxi-6-metil-fenoxi]-propil)-acetamida**

- 30 El compuesto del título se obtiene como un aceite rojizo (1,3 g) en analogía con N-((S)-3-[2-etil-4-(N-hidroxicarbamimidoil)-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida a partir de 4-hidroxi-3-metoxi-5-metil-benzocarbonitrilo. LC-MS: t<sub>R</sub> = 0,49 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 327,98.

**(S)-2-hidroxi-N-(2-hidroxi-3-[4-(N-hidroxicarbamimidoil)-3-metil-fenoxi]-propil)-acetamida**

El compuesto del título se obtiene como un aceite beige (1,0 g) en analogía con N-((S)-3-[2-etil-4-(N-hidroxicarbamimidoil)-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida a partir de 4-hidroxi-2-metil-benzocarbonitrilo. LC-MS: t<sub>R</sub> = 0,35 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 297,99.

**ácido 3-etil-4-[(S)-2-hidroxi-3-(2-hidroxi-acetilamino)-propoxi]-5-metil-benzoico**

- 40 a) A una solución enfriada a hielo de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (150 ml) en agua (250 ml), se agrega 2-etil-6-metil-anilina (15,0 g, 111 mmol). La solución es tratada con hielo (150 g) antes de agregar gota a gota una solución de NaNO<sub>2</sub> (10,7 g, 155 mmol) en agua (150 ml) y hielo (50 g). La mezcla se agita a 0 °C durante 1 h. Se agrega H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> acuoso al 50% (200 ml) y se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se extrae con DCM, los extractos orgánicos se secan empleando MgSO<sub>4</sub> y se evaporan. El producto bruto se purifica mediante CC en gel de sílice eluyendo con Hept:EA 9:1 proporcionando 2-etil-6-metil-fenol como un aceite carmesí (8,6 g). LC-MS: t<sub>R</sub> = 0,89 min.; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,03-6,95 (m, 2H), 6,80 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,60 (s, 1H), 2,64 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,24 (t, J = 7,6 Hz, 3H).
- 45 b) Una solución de 2-etil-6-metil-fenol (8,40 g, 61,7 mmol) y hexametileno tetramina (12,97 g, 92,5 mmol) en ácido acético (60 ml) y agua (14 ml) se calienta a 115 °C. El agua se retira mediante destilación a 117 °C y se recolecta en un aparato de Dean-Stark. Luego se reemplaza el separador de agua por un condensador de reflujo y la mezcla se somete a reflujo durante 3 h. La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente, se diluye con agua (100 ml) y se extrae con EA. El extracto orgánico se lava con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, secado empleando MgSO<sub>4</sub> y evaporado. El sólido remanente es disuelto en EA y tratado con Hept para iniciar la cristalización. El material sólido es recolectado y se secó proporcionando 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzaldehído como un polvo cristalino incoloro (3,13 g). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,83 (s, 1H), 7,58-7,53 (m, 2H), 5,30 (br s, 1H), 2,69 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,28 (t, J = 7,6 Hz, 3H).
- 50

- c) A una solución de 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzaldehído (25,0 g, 152 mmol) en acetonitrilo (250 ml), se agrega  $K_2CO_3$  (42,1 g, 305 mmol) seguido por bromuro de bencilo (26,0 g, 152 mmol). La suspensión se agitó a 60 °C durante 18 h. La mezcla es diluida con agua (150 ml) y EA (150 ml). El extracto orgánico se separó y la fase acuosa es extraída una vez más con EA (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (150 ml) y concentrados. El producto bruto se purifica mediante CC en gel de sílice eluyendo con Hept:EA 9:1 proporcionando 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzaldehído como un aceite amarillo (27,2 g). LC-MS:  $t_R = 1,09$  min.;  $^1H$  RMN ( $D_6$ -DMSO):  $\delta$  1,19 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,70 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 4,90 (s, 2H), 7,37-7,41 (m, 1H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,49-7,52 (m, 2H), 7,65-7,69 (m, 2H), 9,92 (s, 1H).
- d) A una solución de 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzaldehído (25,0 g, 98,3 mmol) en acetona (500 ml), se agrega  $KMnO_4$  (20,2 g, 127,8 mmol). La mezcla aumenta su temperatura (45 °C). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 h antes de ser filtrada en filtros de vidrio. El filtrado traslúcido, incoloro se concentró, diluido con agua y acidificado con HCl 2 N, luego extractado dos veces con EA. Los extractos orgánicos combinados se secan empleando  $MgSO_4$ , se filtran, se concentran y se secan proporcionando ácido 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzoico como un sólido amarillo pálido (19,2 g). LC-MS:  $t_R = 1,00$  min.;  $^1H$  RMN ( $D_6$ -DMSO):  $\delta$  1,13-1,22 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,64-2,72 (m, 2H), 4,87 (s, 2H), 7,34-7,56 (m, 5H), 7,69 (m, 2H), 12,66 (br s, 1H).
- e) A una suspensión de ácido 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzoico (10,0 g, 37,0 mmol) en tolueno (150 ml), se agrega *N,N*-dimetilformamida di-*tert*-butil acetal (22,6 g, 111 mmol). La mezcla se somete a reflujo 24 h antes de agregar otra porción de *N,N*-dimetilformamida di-*tert*-butilo acetal (22,6 g, 111 mmol). Se mantiene el reflujo durante otras 24 h, luego se agrega otra porción de *N,N*-dimetilformamida di-*tert*-butilo acetal (22,6 g, 111 mmol). La mezcla es nuevamente sometida a reflujo durante 24 h antes de ser enfriada a temperatura ambiente, diluida con EA y lavada con solución acuosa saturada de  $Na_2CO_3$ . El extracto orgánico es secado empleando  $MgSO_4$ , filtrado y concentrado. El producto bruto se purifica mediante CC en gel de sílice eluyendo con Hept:EA 9:1 proporcionando éster *terc-butílico* de ácido 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzoico como un aceite amarillo pálido (9,02 g). LC-MS:  $t_R = 1,17$  min.
- f) A una solución de éster *terc-butílico* de ácido 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzoico (9,02 g, 27,6 mmol) en THF (50 ml) y etanol (50 ml), se agrega Pd/C (400 mg, 10% de Pd). La pasta se agitó a temperatura ambiente durante 24 h bajo 1 bar de  $H_2$ . El catalizador es retirado mediante filtración y el filtrado se concentró, nuevamente disuelto en THF (50 ml) y etanol (50 ml), y nuevamente tratado con Pd/C (400 mg, 10% de Pd). La pasta se agita a temperatura ambiente durante 24 h bajo 1 bar de  $H_2$ . El catalizador es nuevamente retirado mediante filtración y el filtrado se concentró y se secó proporcionando éster *terc-butílico* de ácido 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzoico como un aceite amarillo pálido (7,13 g). LC-MS:  $t_R = 1,01$  min.;  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,28 (t, J = 7,8 Hz, 3H), 1,61 (s, 9H), 2,30 (s, 3H), 2,67 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 5,13 (br s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,69 (s, 1H).
- g) éster *terc-butílico* de ácido 3-etil-4-[(S)-2-hidroxi-3-(2-hidroxi-acetilamino)-propoxi]-5-metil-benzoico (5,94 g) se prepara a partir del éster *terc-butílico* de ácido 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzoico anterior (6,53 g, 27,6 mmol) siguiendo los procedimientos presentados para *N*-[(S)-3-[2-etil-4-(*N*-hidroxycarbamidoil)-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida. LC-MS:  $t_R = 0,87$  min.;  $[M+H]^+ = 368,11$ ;  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,17 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,53 (s, 9H), 2,28 (s, 3H), 2,66 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 3,17-3,26 (m, 1H), 3,38-3,46 (m, 1H), 3,65-3,75 (m, 2H), 3,83 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,91-3,97 (m, 1H), 5,28 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,54 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,68 (t, J = 5,5 Hz, 1H).
- h) A una solución enfriada (0 °C) de éster *terc-butílico* de ácido 3-etil-4-[(S)-2-hidroxi-3-(2-hidroxi-acetilamino)-propoxi]-5-metil-benzoico (5,94 g, 16,2 mmol) en DCM (100 ml), se agrega TFA (5 ml). La mezcla se calienta hasta temperatura ambiente y se agita durante 2 h. La mezcla se concentra, se disuelve en acetonitrilo/agua (6 ml) y se separa mediante HPLC preparativa proporcionando el compuesto del título como un polvo blanco (2,20 g). LC-MS:  $t_R = 0,41$  min.;  $[M+H]^+ = 312,18$ .
- 45 ácido 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzoico**
- a) A una solución enfriada a hielo de  $H_2SO_4$  (150 ml) en agua (250 ml) se agrega 2-etil-6-metil-anilina (15,0 g, 111 mmol). La solución es tratada con hielo (150 g) antes de agregar gota a gota una solución de  $NaNO_2$  (10,7 g, 155 mmol) en agua (150 ml) y hielo (50 g). La mezcla se agita a 0 °C durante 1 h. Se agrega  $H_2SO_4$  acuoso al 50% (200 ml) y se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se extrae con DCM, los extractos orgánicos se secan empleando  $MgSO_4$  y se evaporan. El producto bruto se purifica mediante CC en gel de sílice eluyendo con Hept:EA 9:1 proporcionando 2-etil-6-metil-fenol como un aceite carmesí (8,6 g). LC-MS:  $t_R = 0,89$  min.;  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,03-6,95 (m, 2H), 6,80 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,60 (s, 1H), 2,64 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,24 (t, J = 7,6 Hz, 3H).
- b) Una solución de 2-etil-6-metil-fenol (8,40 g, 61,7 mmol) y hexametileno tetramina (12,97 g, 92,5 mmol) en ácido acético (60 ml) y agua (14 ml) se calienta a 115 °C. El agua es retirada mediante destilación a 117 °C y es recolectada con un aparato de Dean-Stark. Luego se reemplaza el separador de agua con un condensador de reflujo y la mezcla se somete a reflujo durante 3 h. La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente, se diluye con agua (100 ml) y se extrae con EA. El extracto orgánico se lava con  $NaHCO_3$  acuoso saturado, secado empleando  $MgSO_4$  y evaporado. El sólido remanente es disuelto en EA y tratado con heptano para iniciar la cristalización. El

material sólido es recolectado y se secó proporcionando 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzaldehído como un polvo cristalino incoloro (3,13 g).  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,83 (s, 1H), 7,58–7,53 (m, 2H), 5,30 (br s, 1H), 2,69 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,28 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

5 c) A una solución de 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzaldehído (34,9 g, 0,213 mol) en MeCN (350 ml), se agregan  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (58,7 g, 0,425 mol) y benzilbromuro (36,4 g, 0,213 mol). La mezcla se agita a 60 °C durante 2 h antes de enfriarla a temperatura ambiente, diluirla con agua, y extractarla dos veces con EA. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y concentrados proporcionando 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzaldehído crudo como un aceite naranja (45 g).  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,29 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,77 (c, J = 7,8 Hz, 2H), 4,90 (s, 2H), 7,31–7,52 (m, 5H), 7,62 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 9,94 (s, 1H).

10 d) A una mezcla de 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzaldehído (132 g, 0,519 mol) y 2-metil-2-buteno (364 g, 5,19 mol) en *tert*-butanol (1500 ml), se agrega una solución de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  dihidrato (249 g, 2,08 mol) en agua (1500 ml). A esta mezcla, se agrega  $\text{NaClO}_2$  (187,8 g, 2,08 mol) en porciones. La temperatura de la mezcla de reacción se mantiene por debajo de 30 °C, y se observa la evolución de gas. Al completar la adición, la mezcla naranja de dos fases se agita bien durante 3 h antes de diluirla con TBME (1500 ml). La fase orgánica se separó y lavada con solución acuosa al 20% de NaHS (1500 ml) y agua (500 ml). La fase orgánica es entonces extrae 3 veces con NaOH acuoso 0,5 N (1000 ml), la fase orgánica es acidificada con HCl acuoso al 25% (500 ml) y se extrajo dos veces con TBME (1000 ml). Estos extractos orgánicos son combinados y evaporados a sequedad proporcionando ácido 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzoico.  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{D}_6$ -DMSO):  $\delta$  1,17 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,67 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 4,86 (s, 2H), 7,34–7,53 (m, 5H), 7,68 (s, 2H), 12,70 (s, 1H).

#### 20 hidrazida de ácido 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzoico

A una solución de ácido 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzoico (8,3 g, 30,7 mmol) en DCM (300 ml) se agrega DIPEA (10,7 ml) y la mezcla se enfría a 0 °C antes de agregar PyBOP (14,5 g, 33,8 mmol). Después de 10 min., se agrega gota a gota una solución de hidrazina 1 M en THF (100 ml) y la mezcla se calienta lentamente hasta temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción es entonces lavada con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado seguido de solución salina. La fase orgánica es recolectada, secada empleando  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y evaporada proporcionando el compuesto del título como una cera amarilla (24 g, 40% de pureza). LC-MS:  $t_R$  = 0,82 min.;  $[\text{M}+\text{H}]^+$  = 285,10.

#### ácido 3-formil-5-metil-benzoico

30 a) Una solución ácido de 2,5-dimetil benzoico (6,00 g, 40 mmol), 2,2'-azo-bis(2-metilpropionitrilo) (670 mg, 164 mmol) y *N*-bromo-succinimida (7,48 g, 42 mmol) en DCM (250 ml) se sometió a reflujo durante 18 h. La mezcla se extrajo con NaOH acuoso 1 N y agua. Los extractos acuosos combinados son acidificados mediante la adición de HCl acuoso 1 N y extraídos con EA. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua, se secaron empleando  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y concentrados. El producto bruto se cristalizó a partir de EtOH caliente (25 ml) mediante la adición de agua fría (50 ml). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se recogió el material cristalizado y se secó proporcionando ácido 3-bromometil-5-metil-benzoico como un sólido blanco (4,20 g). LC-MS:  $t_R$  = 0,64 min.;  $[\text{M}+1]^+$  = 229,05.

40 b) A una solución de ácido 3-bromometil-5-metil-benzoico (3,90 g, 17 mmol) en agua (30 ml) y MeCN (30 ml), se agregaron  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$  hemipentahidrato (12,77 g, 68 mmol) seguido de agua (50 ml). La mezcla turquesa se somete a reflujo durante 2 h antes de concentrarla a alrededor de un medio del volumen original. La solución verde oscuro se extrae tres veces con EA (150 ml). Los extractos orgánicos se lavaron dos veces con agua (2 x 50 ml), son combinados, se secaron empleando  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y concentrados. El residuo blanco se separó mediante HPLC preparativa (XBridge Prep C18, 30x75 mm, 5  $\mu\text{m}$ , 95% de MeCN en agua que contiene 0,5% de ácido fórmico) proporcionando ácido 3-hidroximetil-5-metil-benzoico como un sólido blanco (897 mg; LC-MS\*:  $t_R$  = 0,17 min.;  $[\text{M}-1]^-$  = 164,86), conjuntamente con el compuesto del título como un sólido blanco (160 mg). A una solución del ácido 3-hidroximetil-5-metil-benzoico anterior (947 mg, 5,70 mmol) en MeCN (40 ml), se agregó  $\text{MnO}_2$  (1,49 g, 17,1 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 16 h antes de agregar otra porción de  $\text{MnO}_2$  (1,21 g, 13,9 mmol) y acetonitrilo (40 ml) y se mantuvo la agitación a 80 °C durante 4 h. La mezcla se filtró empleando un filtro de fibra de vidrio, el filtrado incoloro se concentró y se purifica mediante HPLC preparativa (tal como antes) proporcionando el compuesto del título (504 mg) como un sólido incoloro. LC-MS\*:  $t_R$  = 0,26 min.;  $[\text{M}-1]^-$  = 162,88;  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{D}_6$ -DMSO):  $\delta$  2,47 (s, 3H), 7,96 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 13,28 (m, 1H).

#### 50 ácido 3-formil-5-etil-benzoico

55 a) Una solución de ácido 3-formil-benzoico (10,8 g) en  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (100 ml) se calienta a 60 °C antes de agregar *N*-bromo-succinimida (13,4 g, 75,5 mmol) en 3 partes cada 15 min. Después de terminar la adición, se mantiene la agitación durante 2 h a 60 °C. La mezcla se vierte en 1000 g de hielo. El precipitado que se forma se recolectó, se lavó con agua y se secó a alto vacío proporcionando ácido 3-formil-5-bromo-benzoico como un polvo blanco (15,1 g). LC-MS\*:  $t_R$  = 0,39 min.,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  = 227,03.

b) Bajo nitrógeno se agregó Pd(dppf) (97 mg, 0,119 mmol) a una solución agitada de ácido 3-formil-5-bromo-benzoico (3,00 g, 11,92 mmol) en dioxano (100 ml). Se agregó dietil zinc (14,7 g, 17,9 mmol, como una solución al 15% en tolueno) y la mezcla se agitó a 75 °C durante 1 h. La reacción se detuvo mediante la adición de agua (5 ml)

y el disolvente se evaporó hasta un volumen de alrededor de 50 ml. La mezcla se hizo básica mediante la adición de amoníaco acuoso saturado (1 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se acidificó mediante la adición de ácido fórmico (4 ml) antes de ser separada mediante HPLC preparativa proporcionando el compuesto del título como una resina incolora (1,17 g). LC-MS\*:  $t_R = 0,44$  min.,  $[M-H]^- = 177,26$ ;  $^1H$  RMN ( $D_6$ -DMSO):  $\delta$  1,24 (t, J = 7,8 Hz, 3H), 2,77 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 7,92 (t, J = 1,8 Hz), 8,08 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,26 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 10,06 (s, 1H).

#### **ácido 3-formil-5-propil-benzoico**

El compuesto del título se prepara de manera análoga al ácido 3-formil-5-etil-benzoico (582 mg) a partir de ácido 3-formil-5-bromo-benzoico (1,00 g, 4,37 mmol) empleando bromuro de propil zinc. LC-MS\*:  $t_R = 0,56$  min.,  $[M-H]^- = 191,32$ ;  $^1H$  RMN ( $D_6$ -DMSO):  $\delta$  0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,65 (h, J = 7,3 Hz, 2H), 2,73 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 10,07 (s, 1H).

#### **ácido 3-formil-5-isopropil-benzoico**

El compuesto del título se prepara de manera análoga al ácido 3-formil-5-etil-benzoico. LC-MS\*:  $t_R = 0,55$  min.,  $[M-H]^- = 191,27$ .

#### **ácido 3-formil-4-metil-benzoico**

a) A una solución de 3-formil-4-hidroxibenzoato de metilo (4,20 g, 23,3 mmol) en DCM (150 ml), se agregó piridina (5,53 g, 69,9 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C antes de agregar anhídrido de ácido trifluorometan sulfónico (7,89 g, 28,0 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h antes de ser concentrada. El residuo se disolvió en agua (2 ml) y ácido fórmico (2 ml) y luego se separó mediante HPCL preparativa proporcionando éster metílico del ácido 3-formil-4-trifluorometaneulfoniloxi-benzoico como un aceite amarillo pálido (5,70 g). LC-MS\*:  $t_R = 1,00$  min.  $^1H$  RMN ( $D_6$ -DMSO):  $\delta$  3,94 (s, 3H), 7,79 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,40 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 10,16 (s, 1H).

b) Bajo nitrógeno se agregó Pd(dppf) (72 mg, 89  $\mu$ mol) a una solución de éster metílico del ácido 3-formil-4-trifluorometaneulfoniloxi-benzoico (2,80 g, 8,97 mmol) en dioxano (40 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y se agregó dimetil zinc (11,2 g, 13,5 mmol, 12,1 ml de una solución 1,2 M en tolueno). La mezcla se agitó a 75 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente antes de agregar una solución acuosa 2 M de LiOH (40 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h antes de concentrarla. El residuo se disolvió en EA y se extrajo con NaOH acuoso 1 M y agua. Los extractos acuosos se acidificaron mediante la adición de HCl acuoso 2 N (30 ml) y luego se los extracta con EA. El extracto orgánico se secó empleando  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante HPCL preparativa proporcionando el compuesto del título como un polvo amarillo pálido (903 mg). LC-MS\*:  $t_R = 0,27$  min.,  $[M-H]^- = 162,90$ ;  $^1H$  RMN ( $D_6$ -DMSO):  $\delta$  2,69 (s, 3H), 7,49 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 10,29 (s, 1H), 13,20 (s, 1H).

#### **ácido 3-formil-4-etil-benzoico**

El compuesto del título se prepara de manera análoga al ácido 3-formil-4-metil-benzoico empleando dietil zinc en la etapa b). LC-MS\*:  $t_R = 0,45$  min.,  $[M-H]^- = 177,30$ ;  $^1H$  RMN ( $D_6$ -DMSO):  $\delta$  1,21 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 3,10 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 10,30 (s, 1H), 13,10 (br s, 1H).

#### **ácido 4-formil-3-metilo benzoico**

a) A una solución caliente (80 °C) de ácido 4-bromo-3-metilo benzoico (3,00 g, 13,95 mmol) en tolueno (250 ml), se agregó N,N-dimetilformamida di-*tert*-butil acetal (11,35 g, 50,2 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 8 h y a temperatura ambiente durante 16 h antes de agregar otra porción de N,N-dimetilformamida di-*tert*-butil acetal (5,67 g, 25,1 mmol). Se mantiene la agitación a 80 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EA y se lavó con solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  seguido de agua. La fase orgánica se separó, se secó empleando  $Na_2SO_4$ , se filtró, y se evaporó y se secó a alto vacío a 40 °C proporcionando *tert*-butil 4-bromo-3-metil benzoato como un aceite amarillo pálido (2,31 g). LC-MS:  $t_R = 1,10$  min.;  $[M+1]^+$  = no detectable;  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,61 (s, 9H), 2,46 (s, 3H), 7,59 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H).

b) Una solución agitada de *tert*-butil 4-bromo-3-metil benzoato (1,78 g, 6,57 mmol) en THF (50 ml) se enfrió a -78 °C antes de agregar n-butil litio (7,22 mL de una solución 1,6 M en hexano) gota a gota. Al completar la adición, se agregó DMF (960 mg, 13,13 mmol). Se mantuvo la agitación a -78 °C durante 30 min antes de calentar la mezcla hasta temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la reacción se detuvo mediante la adición de HCl acuoso 1 N (20 ml). El disolvente orgánico se evaporó y la solución resultante se extrajo con EA (100 ml). El extracto orgánico se lavó con solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  y agua y los lavados se extrajeron nuevamente con agua. Los extractos orgánicos combinados se secaron empleando  $Na_2SO_4$ , se filtraron, concentraron y secaron proporcionando 4-formil-3-metil benzoato de *tert*-butilo como un aceite amarillo pálido (1,42 g). LC-MS:  $t_R = 1,11$  min.

c) Una solución 4-formil-3-metil benzoato de *tert*-butilo (820 mg, 3,72 mmol) en DCM (10 ml) y TFA (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h antes de evaporar el solvente. El residuo se disolvió en solución acuosa

saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50 ml) y se lavó con EA (2x100 ml). Los lavados orgánicos se extrajeron con solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50 ml). Los extractos acuosos se acidificaron mediante la adición de HCl acuoso concentrado y luego se extrajeron dos veces con EA. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secaron empleando Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se secaron proporcionando ácido 4-formil-3-metil benzoico como un sólido beige (350 mg). LC-MS: t<sub>R</sub> = 0,72 min., [M+1]<sup>+</sup> = no detectable; <sup>1</sup>H RMN (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 2,68 (s, 3H), 7,90 (s, 1H), 7,93 (s, 2H), 10,33 (s, 1H), 13,30 (br s, 1H).

#### **ácido 3-etil-4-formil-benzoico**

El compuesto del título se preparó de manera análoga con ácido 4-etil-3-formil benzoico a partir de ácido 4-formil-3-hidroxi-benzoico y empleando dietil zinc en la etapa b). LC-MS\*: t<sub>R</sub> = 0,38 min., [M-H]<sup>-</sup> = 177,28; <sup>1</sup>H RMN (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,21 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 3,10 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,94 (s, 2H), 10,34 (s, 1H), 13,36 (br s, 1H).

#### **ácido 3-[(etil-metil-amino)-metil]-5-metil-benzoico**

##### **(Procedimiento B)**

A una solución de ácido 3-formil-5-metil-benzoico (2,83 g, 17,2 mmol) en DCM (100 ml) y NMP (15 ml), se agregan AcOH (3,17 g, 51,7 mmol) y *N*-etil-metilamina (4,08 g, 69,0 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 45 min. antes de agregar NaBH(OAc)<sub>3</sub> (8,12 g, 34,5 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 h antes de concentrarla. El residuo remanente es disuelto en MeCN y DMF y filtrado empleando papel filtro. El filtrado se separó mediante HPCL preparativa (Waters XBridge 50x50 mm + 100x50 mm, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua que contiene 0,5% de amoníaco acuoso saturado) proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (1,67 g). LC-MS\*: t<sub>R</sub> = 0,46 min., [M-H]<sup>-</sup> = 206,28; <sup>1</sup>H RMN (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,03 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,39 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,46 (s, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,67 (s, 1H).

#### **ácido 4-dimetilaminometil-3-metoxi-benzoico**

a) A una solución de dimetil amina (0,9 mL de una solución 5,6 M en etanol) en THF (20 ml), se agrega una solución de metil 4-(bromometil)-3-metoxibenzoato (500 mg, 2,06 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 35 min. antes de diluirla con agua (150 ml) y solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(50 ml) y se extrajo con EA (70 ml). El extracto orgánico se separa, se seca empleando Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, se evaporó y se secó proporcionando metil 4-dimetilaminometil-3-metoxi-benzoato como un aceite incoloro (420 mg). LC-MS: t<sub>R</sub> = 0,61 min., [M+1]<sup>+</sup> = 224,04.

b) A una solución de metilo 4-dimetilaminometil-3-metoxi-benzoato (420 mg, 1,88 mmol) en MeOH (4 ml), se agregaron una solución acuosa 1 M de NaOH (2,5 ml). La mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h y a temperatura ambiente durante 16 h antes de neutralizarla mediante la adición de HCl acuoso 1 M (1,25 ml) y el disolvente se evaporó. El residuo se suspendió en *n*-butanol (100 ml) y la mezcla se sometió a reflujo durante 1 h. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, y el filtrado se concentró y se secó proporcionando ácido 4-dimetilaminometil-3-metoxi-benzoico como una resina incolora (380 mg). LC-MS\*: t<sub>R</sub> = 0,44 min., [M+1]<sup>+</sup> = 210,32.

#### **hidrazida de ácido 3-[(etil-metil-amino)-metil]-5-metil-benzoico**

A una solución de ácido 3-[(etil-metil-amino)-metil]-5-metil-benzoico (215 mg, 1,04 mmol) en THF (5 ml), se agrega PyBOP (541 mg, 1,04 mmol) seguido por DIPEA (269 mg, 2,08 mmol). La mezcla se agita hasta que todo el material sólido se ha disuelto y es entonces transferida a una solución 1 M de hidrazina en THF (8,3 mL; 266 mg, 8,33 mmol). La suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 h antes de diluirla con EA y de lavarla con agua. El extracto orgánico se concentró y se secó proporcionando el compuesto del título bruto un sólido blanco (640 mg). LC-MS: t<sub>R</sub> = 0,35 min., [M+1]<sup>+</sup> = 222,05.

#### **3-[3-(3-etil-4-hidroxi-5-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-5-metil-benzaldehído**

Una solución de ácido 3-formil-5-metil-benzoico (3,80 g, 23,2 mmol), HOBt (4,17 g, 27,8 mmol) y EDC HCl (4,44 g, 23,2 mmol) en DMF (200 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 min antes de agregar 3-etil-4,*N*-dihidroxi-5-metil-benzamidina (4,50 g, 23,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se calentó hasta 75 °C y se mantuvo la agitación durante 3 h. La mezcla se concentró hasta alrededor de 40 ml, se acidificó mediante la adición de ácido fórmico (0,6 ml), se diluyó con una pequeña cantidad de acetonitrilo/agua y se separó mediante HPCL preparativa (Waters XBridge Prep C18, 50x50 mm + 50x100 mm, 10 μm, 80% a 10% de agua (que contiene 0,5% de ácido fórmico) en MeCN) proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (2,14 g). LC-MS\*: t<sub>R</sub> = 0,82 min.; [M+1]<sup>+</sup> = 323,15, <sup>1</sup>H RMN (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,20 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,69 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 10,14 (s, 1H).

**rac-N-(3-{4-[5-(3-formil-fenil)]-1,2,4}oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida**

Una solución de ácido 3-formil-benzoico (170 mg, 1,13 mmol), HOBT (184 mg, 1,36 mmol) y *rac*-2-hidroxi-*N*-{2-hidroxi-3-[4-(*N*-hidroxycarbamimidoil)-2,6-dimetil-fenoxi]-propil}-acetamida (352 mg, 1,13 mmol) en THF (4 ml) y DMF (6 ml) se enfrió a 0 °C antes de agregar clorhidrato de EDC (239 mg, 1,24 mmol) en partes. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h antes de ser diluida con THF (4 ml) y se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se concentró y luego se separó mediante HPLC preparativa (Waters XBridge Prep C18, 75 x 30 mm ID, 5 µm, 90% hasta 10% de agua (que contiene 0,5% de ácido fórmico) en MeCN) proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (130 mg). LC-MS\*: t<sub>R</sub> = 0,75 min.; [M+1]<sup>+</sup> = 425,90; <sup>1</sup>H RMN (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 2,35 (s, 6H), 3,20–3,29 (m, 1H), 3,40–3,49 (m, 1H), 3,71–3,82 (m, 2H), 3,84 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 3,92–4,00 (m, 1H), 5,30 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,55 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,70 (br t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,91 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 10,18 (s, 1H).

**N-((S)-3-{2-etil-4-[5-(3-formil-4-metil-fenil)]-1,2,4}oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida**

El compuesto del título (405 mg) se prepara en analogía con *rac*-*N*-(3-{4-[5-(3-formil-fenil)]-1,2,4}oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida, a partir de ácido 3-formil-4-metil-benzoico (338 mg, 2,06 mmol) y *N*-((*S*)-3-[2-etil-4-(*N*-hidroxycarbamimidoil)-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida (670 mg, 2,06 mmol). LC-MS\*: t<sub>R</sub> = 0,68 min.; [M+1]<sup>+</sup> = 454,17; <sup>1</sup>H RMN (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,23 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,70–2,78 (m, 5H), 3,21–3,29 (m, 1H), 3,39–3,48 (m, 1H), 3,71–3,80 (m, 2H), 3,84 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,93–4,01 (m, 1H), 5,32 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,56 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,81 (s, 2H), 8,33 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 10,37 (s, 1H).

**N-((S)-3-{2-etil-4-[5-(3-formil-4-etil-fenil)]-1,2,4}oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida**

El compuesto del título (233 mg) se prepara en analogía con *rac*-*N*-(3-{4-[5-(3-formil-fenil)]-1,2,4}oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida, a partir de ácido 3-formil-4-etil-benzoico (360 mg, 2,02 mmol) y *N*-((*S*)-3-[2-etil-4-(*N*-hidroxycarbamimidoil)-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida (657 mg, 2,02 mmol). LC-MS\*: t<sub>R</sub> = 0,72 min.; [M+1]<sup>+</sup> = 468,21; <sup>1</sup>H RMN (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,23 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,26 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,74 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 3,17 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 3,21–3,29 (m, 1H), 3,40–3,48 (m, 1H), 3,70–3,80 (m, 2H), 3,84 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,93–4,01 (m, 1H), 5,32 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,56 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,68–7,73 (m, 2H), 7,81 (s, 2H), 8,37 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 10,38 (s, 1H).

**N-((S)-3-{2-etil-4-[5-(4-formil-3-etil-fenil)]-1,2,4}oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida**

El compuesto del título (183 mg) se prepara en analogía con *rac*-*N*-(3-{4-[5-(3-formil-fenil)]-1,2,4}oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida a partir de ácido 3-etil-4-formil-benzoico (140 mg, 0,786 mmol) y *N*-((*S*)-3-[2-etil-4-(*N*-hidroxycarbamimidoil)-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida (256 mg, 0,786 mmol). LC-MS\*: t<sub>R</sub> = 0,72 min.; [M+1]<sup>+</sup> = 468,25; <sup>1</sup>H RMN (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,23 (t, J = 7,8 Hz, 3H), 1,28 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,70–2,78 (m, 3H), 3,19 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 3,23–3,29 (m, 1H), 3,40–3,48 (m, 1H), 3,71–3,81 (m, 2H), 3,84 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,94–4,00 (m, 1H), 5,31 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,56 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,82 (s, 2H), 8,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,19–8,24 (m, 2H), 10,38 (s, 1H).

**N-((S)-3-{2-etil-4-[5-(3-formil-5-metil-fenil)]-1,2,4}oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida**

El compuesto del título (407 mg) se prepara de manera análoga con *rac*-*N*-(3-{4-[5-(3-formil-fenil)]-1,2,4}oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida a partir de ácido 3-formil-5-metil-benzoico (340 mg, 2,07 mmol) y *N*-((*S*)-3-[2-etil-4-(*N*-hidroxycarbamimidoil)-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida (674 mg, 2,07 mmol). LC-MS\*: t<sub>R</sub> = 0,85 min.; [M+1]<sup>+</sup> = 454,11; <sup>1</sup>H RMN (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,23 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,74 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 3,20–3,29 (m, 1H), 3,39–3,48 (m, 1H), 3,70–3,81 (m, 2H), 3,84 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,93–4,00 (m, 1H), 5,32 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,56 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,82 (s, 2H), 8,06 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 10,15 (s, 1H).

**N-((S)-3-{2-etil-4-[5-(3-formil-5-etil-fenil)]-1,2,4}oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida**

El compuesto del título (538 mg) se prepara de manera análoga con *rac*-*N*-(3-{4-[5-(3-formil-fenil)]-1,2,4}oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida, a partir de ácido 3-formil-5-etil-benzoico (600 mg, 3,37 mmol) y *N*-((*S*)-3-[2-etil-4-(*N*-hidroxycarbamimidoil)-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida (1096 mg, 3,37 mmol). LC-MS\*: t<sub>R</sub> = 0,74 min.; [M+1]<sup>+</sup> = 468,26; <sup>1</sup>H NMR (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,24 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,30 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,71–2,78 (m, 5H), 2,88 (c, J = 7,8 Hz, 2H), 2,90 (s, 3H), 3,21–3,28 (m, 1H), 3,41–3,48 (m, 1H), 3,72–3,82 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,94–4,01 (m, 1H), 5,31 (br s, 1H), 5,55 (br s, 1H), 7,70 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 10,16 (s, 1H).

***N*-(*S*)-3-[2-etil-4-[5-(3-formil-5-propil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida**

El compuesto del título (552 mg) se preparó de manera análoga con *rac-N*-(3-{4-[5-(3-formil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida, a partir de ácido 3-formil-5-propil-benzoico (582 mg, 3,03 mmol) y *N*-((*S*)-3-[2-etil-4-(*N*-hidroxicarbamimidoil)-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida (985 mg, 3,03 mmol). LC-MS\*:  $t_R = 0,78$  min.;  $[M+1]^+ = 481,82$ ;  $^1H$  RMN ( $D_6$ -DMSO):  $\delta$  0,95 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H), 1,23 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H), 1,71 (h,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,74 (c,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 2,82 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 3,20-3,29 (m, 1H), 3,40-3,48 (m, 1H), 3,71-3,81 (m, 2H), 3,84 (d,  $J = 4,8$  Hz, 2H), 3,93-4,01 (m, 1H), 5,31 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 5,55 (t,  $J = 5,3$  Hz, 1H), 7,70 (t,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 7,82 (s, 2H), 8,07 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 10,15 (s, 1H).

***N*-(*S*)-3-[2-etil-4-[5-(3-formil-5-isopropil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida**

El compuesto del título (49 mg) se preparó de manera análoga con *rac-N*-(3-{4-[5-(3-formil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida, a partir de ácido 3-formil-5-isopropil-benzoico (250 mg, 1,30 mmol) y *N*-((*S*)-3-[2-etil-4-(*N*-hidroxicarbamimidoil)-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida (423 mg, 1,30 mmol); LC-MS\*:  $t_R = 0,90$  min.;  $[M+1]^+ = 481,85$ .

***rac-N*-(3-{4-[5-(4-formil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida**

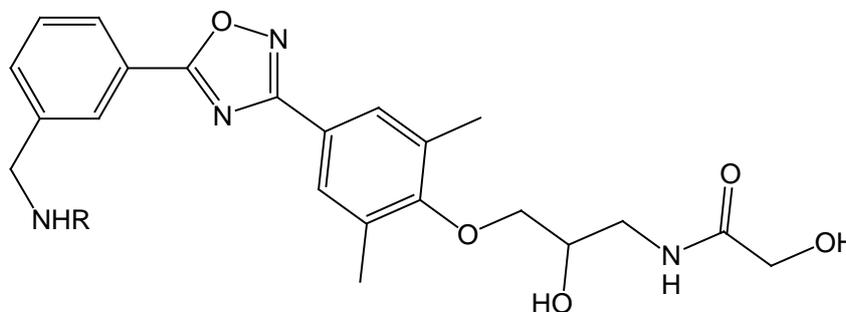
El compuesto del título se preparó a partir de *rac*-2-hidroxi-*N*-(2-hidroxi-3-[4-(*N*-hidroxicarbamimidoil)-2,6-dimetil-fenoxi]-propil)-acetamida y ácido 4-formil-benzoico en analogía con (*rac*)-*N*-(3-{4-[5-(3-formil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida. LC-MS:  $t_R = 0,88$  min.;  $[M+1]^+ = 426,36$ .

***rac-N*-(3-{4-[5-(4-formil-3-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida**

El compuesto del título se preparó de manera análoga con *rac-N*-(3-{4-[5-(3-formil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida, a partir de ácido 4-formil-3-metil benzoico y *rac*-2-hidroxi-*N*-(2-hidroxi-3-[4-(*N*-hidroxicarbamimidoil)-2,6-dimetil-fenoxi]-propil)-acetamida. LC-MS:  $t_R = 0,90$  min.;  $[M+1]^+ = 440,15$ ;  $^1H$  RMN ( $D_6$ -DMSO):  $\delta$  2,35 (s, 6H), 2,77 (s, 3H), 3,20-3,28 (m, 1H), 3,40-3,49 (m, 1H), 3,71-3,81 (m, 2H), 3,84 (d,  $J = 5,3$  Hz, 2H), 3,92-3,99 (m, 1H), 5,30 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 5,55 (t,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,70 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 7,80 (s, 2H), 8,07 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 8,17-8,23 (m, 2H), 10,37 (s, 1H).

***N*-(*S*)-3-[2-etil-4-[5-(4-formil-3-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida**

El compuesto del título se preparó de manera análoga con *rac-N*-(3-{4-[5-(3-formil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida, a partir de ácido 4-formil-3-metil benzoico y *N*-((*S*)-3-[2-etil-4-(*N*-hidroxicarbamimidoil)-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida. LC-MS:  $t_R = 0,68$  min.;  $[M+1]^+ = 454,26$ ;  $^1H$  RMN ( $D_6$ -DMSO):  $\delta$  1,24 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 3,23-3,30 (m, 1H), 3,41-3,48 (m, 1H), 3,72-3,81 (m, 2H), 3,84 (d,  $J = 5,3$  Hz, 2H), 3,94-4,01 (m, 1H), 5,32 (d,  $J = 5,3$  Hz, 1H), 5,56 (t,  $J = 5,8$  Hz, 1H), 7,71 (t,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 7,82 (s, 2H), 8,08 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 8,19-8,24 (m, 2H), 10,37 (s, 1H).

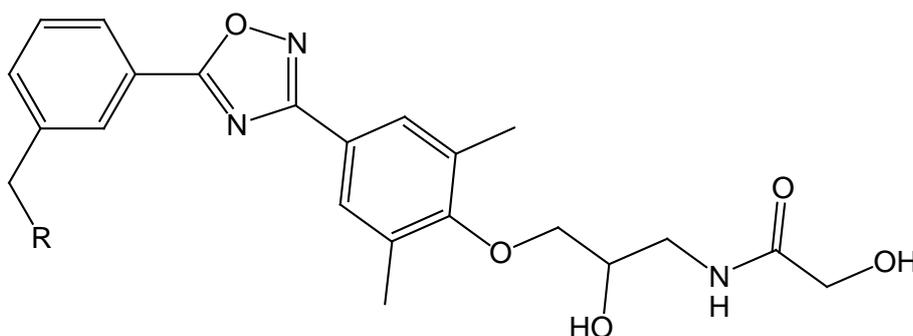
**Ejemplos 1 a 6 (Procedimiento A):**

A una solución de *rac-N*-(3-{4-[5-(3-formil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida (8,5 mg, 20  $\mu$ mol) en MeOH (1 ml) y NMP (0,2 ml), se agregó la amina apropiada (60  $\mu$ mol, pura o como una solución en MeOH o etanol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h antes de agregar  $Na(BH_3CN)$  (5 mg, 80  $\mu$ mol) y  $NaBH_4$  (3 mg, 80  $\mu$ mol). Se mantuvo la agitación durante 24 h antes de que la mezcla se separara mediante HPLC preparativa (XBridge Prep C18, 50 x 20 mm ID, 5  $\mu$ m, 80% hasta 10% de agua (que

contiene 0,5% de hidróxido de amonio saturado) en MeCN) proporcionando la *rac-N*-(3-(4-[5-(3-aminometil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida substituida deseada.

Ejemplo	R	LC-MS*	
		t <sub>R</sub> (min.)	[M+H] <sup>+</sup>
1	metilo	0,72	441,21
2	etilo	0,76	455,14
3	n-propilo	0,80	469,16
4	iso-propilo	0,79	469,22
5	n-butilo	0,85	483,22
6	iso-butilo	0,85	483,19

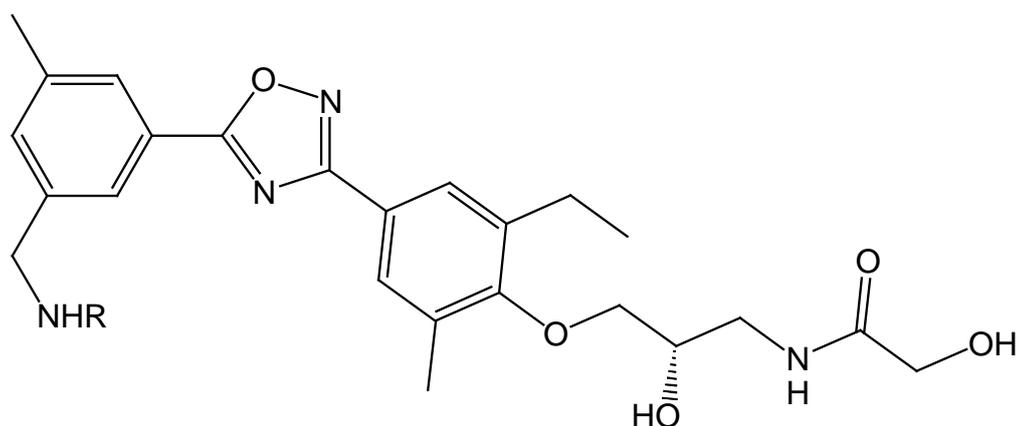
#### Ejemplos 7 y 8:



- 5 A una solución de *rac-N*-(3-(4-[5-(3-formil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida (8,5 mg, 20  $\mu$ mol) en DCM (0,5 ml) y NMP (0,15 ml), se agregó la amina apropiada (60  $\mu$ mol) seguida de NaBH(OAc)<sub>3</sub> (17 mg, 80  $\mu$ mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h antes que la mezcla se separe mediante HPLC preparativa (XBridge Prep C18, 50 x 20 mm ID, 5  $\mu$ m, 80% a 10% de agua (que contiene 0,5% de hidróxido de amonio saturado) en MeCN) proporcionando la *rac-N*-(3-(4-[5-(3-aminometil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida substituida deseada.

Ejemplo	R	LC-MS*	
		t <sub>R</sub> (min.)	[M+H] <sup>+</sup>
7	NMe <sub>2</sub>	0,77	455,19
8	NMeEt	0,84	469,17

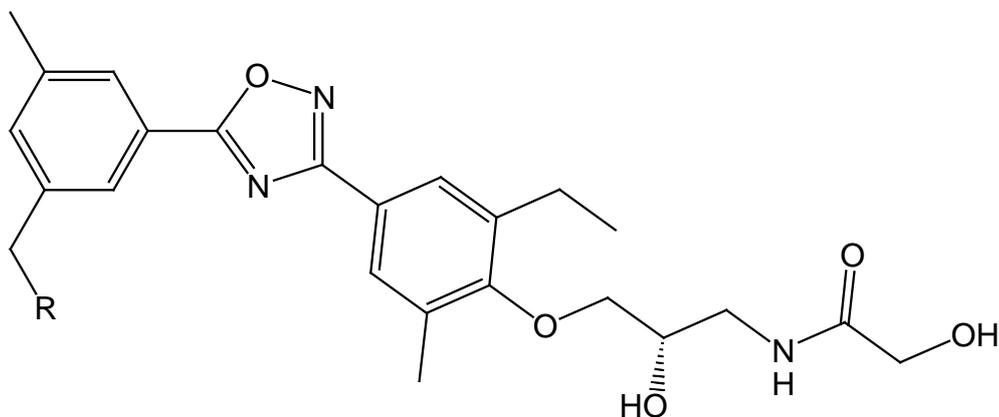
#### 10 Ejemplos 9 a 14:



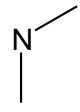
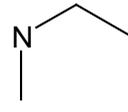
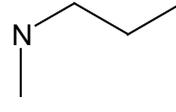
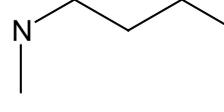
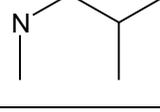
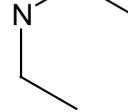
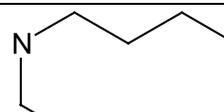
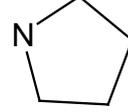
Los siguientes compuestos Ejemplo se prepararon a partir de *N*-((*S*)-3-(2-etil-4-[5-(3-formil-5-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxy)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida y las aminas apropiadas de acuerdo con el procedimiento A:

Ejemplo	R	LC-MS*	
		t <sub>R</sub> (min.)	[M+H] <sup>+</sup>
9	metilo	0,51	469,12
10	etilo	0,53	483,17
11	n-propilo	0,55	497,16
12	iso-propilo	0,54	497,18
13	n-butilo	0,58	511,23
14	iso-butilo	0,57	511,27

#### 5 Ejemplos 15 a 22:



Los siguientes compuestos Ejemplo se prepararon a partir de *N*-((*S*)-3-(2-etil-4-[5-(3-formil-5-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxy)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida y las aminas apropiadas de acuerdo con el procedimiento A:

Ejemplo	R	LC-MS*	
		t <sub>R</sub> (min.)	[M+H] <sup>+</sup>
15		0,52	483,17
16		0,54	497,14
17		0,56	511,23
18		0,59	525,24
19		0,58	525,25
20		0,55	511,21
21		0,54	539,29
22		0,54	509,21

**Ejemplo 15:**

<sup>1</sup>H RMN (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,23 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 2,22 (s, 6H), 2,35 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,73 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 3,20–3,28 (m, 1H), 3,40–3,48 (m, 1H), 3,52 (br s, 2H), 3,70–3,80 (m, 2H), 3,84 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,93–4,00 (m, 1H), 5,31 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,55 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,70 (t, J = 5,8 Hz), 7,80 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,94 (s, 1H).

**Ejemplo 19:**

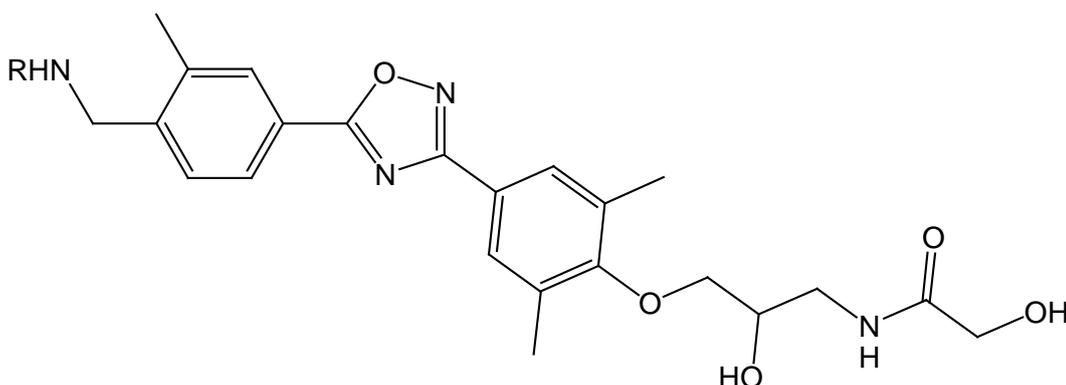
<sup>1</sup>H RMN (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 0,89 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,23 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,78–1,88 (m, 1H), 2,12 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,73 (c, J = 7,8 Hz, 2H), 3,21–3,29 (m, 1H), 3,40–3,48 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,70–3,80 (m, 2H), 3,84 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,93–3,99 (m, 1H), 5,31 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,55 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,70 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,94 (s, 1H).

**Ejemplo 22:**

<sup>1</sup>H RMN (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,23 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,70–1,76 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,46–2,49 (m, 4H), 2,73 (c, J = 7,8 Hz, 2H), 3,21–3,29 (m, 1H), 3,39–3,47 (m, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,70–3,80 (m, 2H), 3,84 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,94–3,99 (m, 1H), 5,31 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,55 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,70 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,93 (s, 1H).

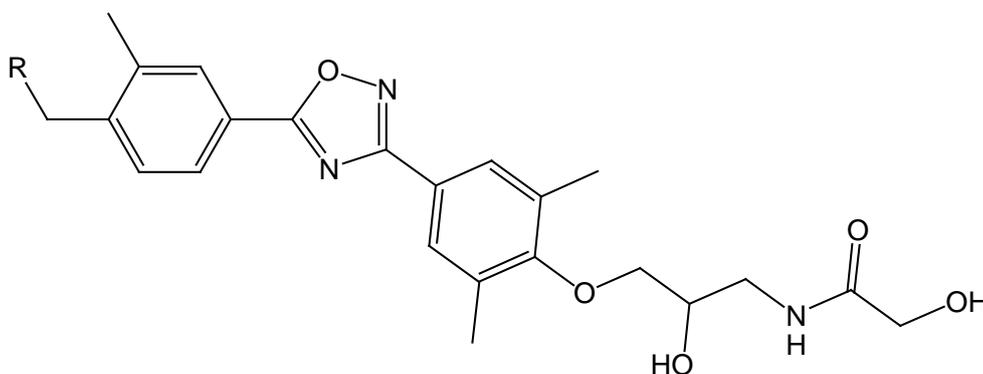
**Ejemplo 23: *rac-N*-(3-{4-[5-(4-dimetilaminometil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-di-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida:**

El compuesto del título se preparó a partir de *rac-N*-(3-{4-[5-(4-formil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida y dimetil amina de acuerdo con el procedimiento B. LC-MS\*:  $t_R = 0,78$  min.;  $[M+1]^+ = 455,38$ ,  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  2,30 (s, 6H), 2,38 (s, 6H), 3,47–3,53 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,75–3,93 (m, 3H), 4,16–4,25 (m, 3H), 7,00 (br s, 1H), 7,53 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 7,86 (s, 2H), 8,19 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2H).

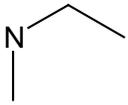
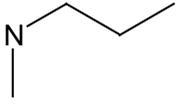
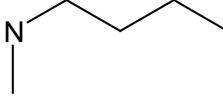
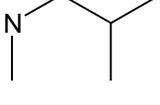
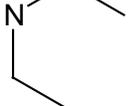
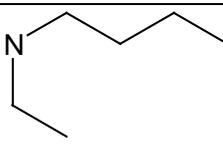
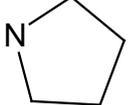
**Ejemplos 24 a 29:**

Los siguientes compuestos Ejemplo se prepararon siguiendo el procedimiento A comenzando con *rac-N*-(3-{4-[5-(4-Formil-3-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida y las aminas primarias apropiadas:

Ejemplo	R	LC-MS	
		$t_R$ (min.)	$[M+H]^+$
24	metilo	0,48	455,17
25	etilo	0,49	469,17
26	<i>n</i> -propilo	0,52	483,19
27	<i>iso</i> -propilo	0,51	483,20
28	<i>n</i> -butilo	0,54	497,13
29	<i>iso</i> -butilo	0,54	497,15

**Ejemplos 30 a 36:**

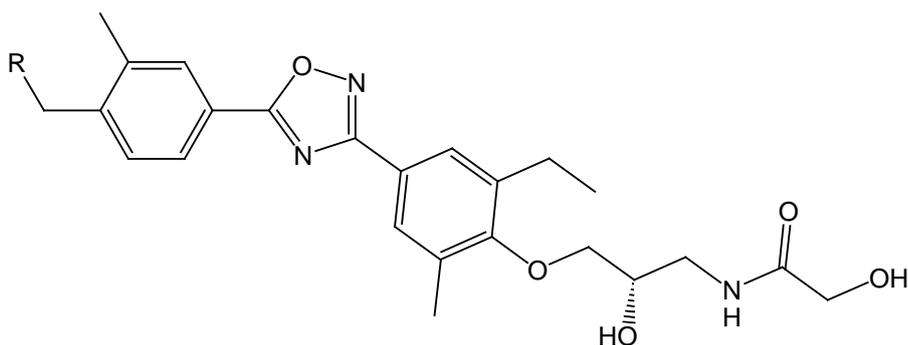
Los siguientes compuestos Ejemplo se prepararon siguiendo el Procedimiento B a partir de *rac-N*-(3-{4-[5-(4-formil-3-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida y las aminas secundarias apropiadas:

Ejemplo	R	LC-MS	
		t <sub>R</sub> (min.)	[M+H] <sup>+</sup>
30		0,50	483,12
31		0,53	497,16
32		0,55	511,23
33		0,54	511,18
34		0,52	497,12
35		0,57	525,22
36		0,51	495,20

**Ejemplo 37: *rac-N*-(3-{4-[5-(4-dimetilaminometil-3-metoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida:**

5 El compuesto del título se preparó de manera análoga con *rac-N*-(3-{4-[5-(3-formil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida, a partir de ácido 4-dimetilaminometil-3-metoxi-benzoico y *rac*-2-hidroxi-*N*-(2-hidroxi-3-[4-(*N*-hidroxicarbamimidoil)-2,6-dimetil-fenoxi]-propil)-acetamida. LC-MS: t<sub>R</sub> = 0,71 min.; [M+1]<sup>+</sup> = 485,27; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,36 (s, 6H), 2,54 (s, 6H), 3,45–3,54 (m, 1H), 3,74–3,91 (m, 3H), 3,92 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 4,15–4,20 (m, 3H), 7,13 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,81–7,86 (m, 3H), 8,50 (s, 1H) (como sal formiato).

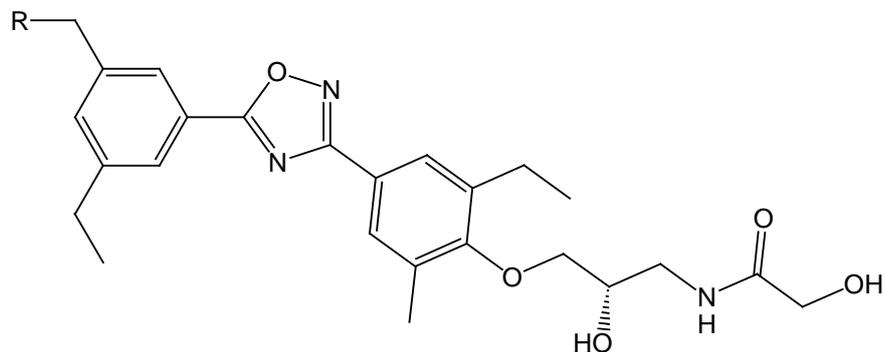
**Ejemplos 38 a 45:**



Los siguientes compuestos Ejemplo se prepararon siguiendo el Procedimiento A o B a partir de *N*-((*S*)-3-(2-etil-4-[5-(4-formil-3-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxy)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida y las aminas apropiadas:

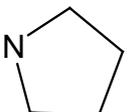
Ejemplo	R	Procedimiento empleado	LC-MS**	
			t <sub>R</sub> (min.)	[M+H] <sup>+</sup>
38		A	0,48	497,46
39		A	0,50	511,32
40		B	0,45	483,30
41		B	0,46	497,83
42		B	0,51	525,34
43		B	0,50	525,36
44		B	0,47	511,31
45		B	0,47	509,30

## Ejemplos 46 a 55:



Los siguientes compuestos Ejemplo se prepararon de acuerdo con el Procedimiento A o B a partir de *N*-((*S*)-3-(2-etil-4-[5-(3-formil-5-etil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida y las aminas apropiadas:

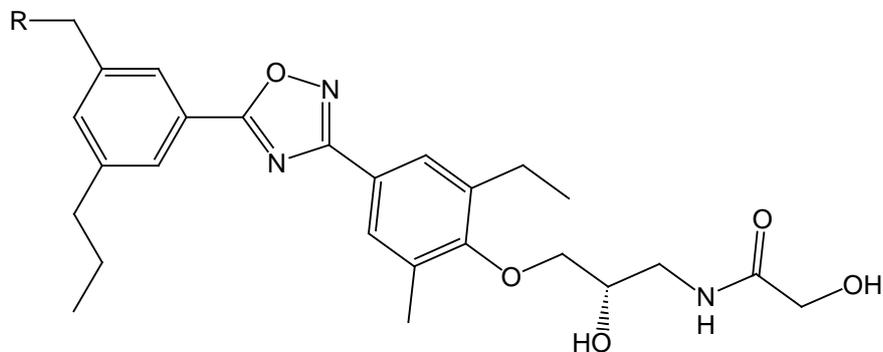
Ejemplo	R	Procedimiento empleado	LC-MS**	
			tr (min.)	[M+H] <sup>+</sup>
46		A	0,52	511,29
47		A	0,55	525,26
48		A	0,54	525,26
49		B	0,50	497,88
50		B	0,51	511,27
51		B	0,53	525,26
52		B	0,56	539,26
53		B	0,55	539,33
54		B	0,52	525,32

Ejemplo	R	Procedimiento empleado	LC-MS**	
			t <sub>R</sub> (min.)	[M+H] <sup>+</sup>
55		B	0,51	523,26

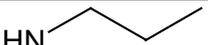
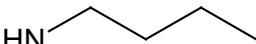
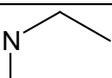
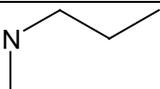
**Ejemplo 53:**

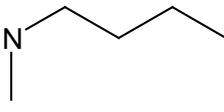
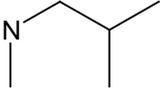
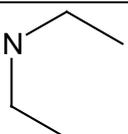
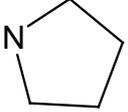
<sup>1</sup>H RMN (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 0,89 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,23 (t, J = 7,8 Hz, 3H), 1,25 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,79–1,89 (m, 1H), 2,11 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,74 (quint. J = 7,5 Hz, 4H), 3,21–3,29 (m, 1H), 3,40–3,49 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,71–3,80 (m, 2H), 3,84 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 3,93–4,01 (m, 1H), 5,30 (br s, 1H), 5,55 (br s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,70 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,96 (s, 1H).

5

**Ejemplos 56 a 65:**

Los siguientes compuestos Ejemplo se prepararon de acuerdo con el Procedimiento A o B a partir de *N*-((*S*)-3-{2-etil-4-[5-(3-formil-5-propil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida y las aminas apropiadas:

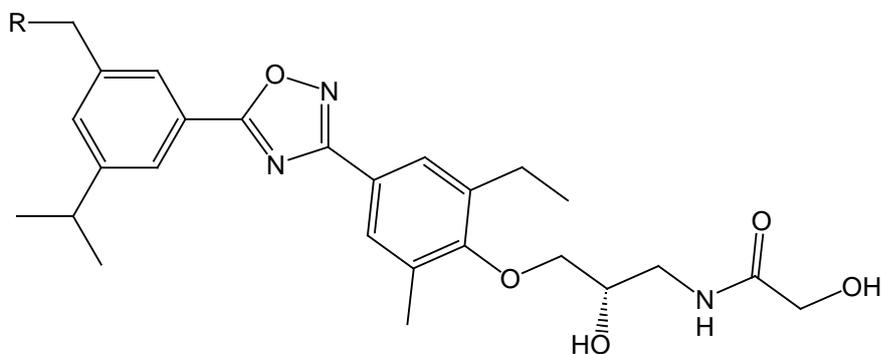
Ejemplo	R	Procedimiento empleado	LC-MS**	
			t <sub>R</sub> (min.)	[M+H] <sup>+</sup>
56		A	0,56	525,23
57		A	0,58	539,27
58		A	0,57	539,28
59		B	0,53	511,13
60		B	0,54	525,32
61		B	0,56	539,29

Ejemplo	R	Procedimiento empleado	LC-MS**	
			t <sub>R</sub> (min.)	[M+H] <sup>+</sup>
62		B	0,59	553,35
63		B	0,58	553,33
64		B	0,55	539,34
65		B	0,55	537,31

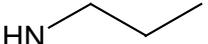
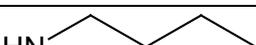
**Ejemplo 62:**

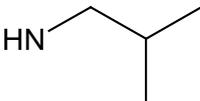
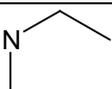
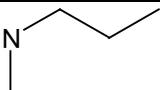
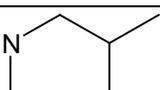
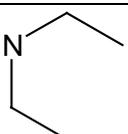
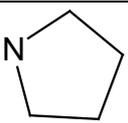
<sup>1</sup>H RMN (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 0,87 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,23 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,27–1,37 (m, 2H), 1,43–1,52 (m, 2H), 1,66 (h, J = 7,3 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,32–2,39 (m, 5H), 2,66–2,78 (m, 4H), 3,21–3,29 (m, 1H), 3,39–3,48 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,70–3,81 (m, 2H), 3,84 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,93–4,01 (m, 1H), 5,31 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,55 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,70 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,94 (s, 1H).

5

**Ejemplos 66 a 75:**

Los siguientes compuestos Ejemplo se prepararon de acuerdo con el Procedimiento A o B a partir de *N*-((*S*)-3-{2-etil-4-[5-(3-formil-5-isopropil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida y las aminas apropiadas:

Ejemplo	R	Procedimiento empleado	LC-MS**	
			t <sub>R</sub> (min.)	[M+H] <sup>+</sup>
66		A	0,55	525,27
67		A	0,57	539,25

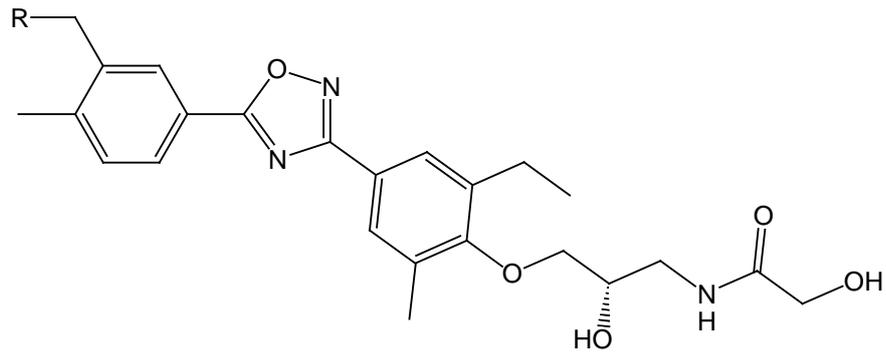
Ejemplo	R	Procedimiento empleado	LC-MS**	
			t <sub>R</sub> (min.)	[M+H] <sup>+</sup>
68		A	0,57	539,27
69		B	0,52	511,28
70		B	0,53	525,27
71		B	0,56	539,30
72		B	0,58	553,32
73		B	0,57	553,32
74		B	0,55	539,28
75		B	0,54	537,26

**Ejemplo 71:**

<sup>1</sup>H RMN (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 0,89 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,24 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,29 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,51 (h, J = 6,8 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,33 (m, 5H), 2,74 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 3,02–3,12 (m, 1H), 3,22–3,30 (m, 1H), 3,41–3,48 (m, 1H), 3,59 (s, 2H), 3,71–3,81 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,94–4,01 (m, 1H), 5,30 (br s, 1H), 5,55 (br s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,70 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,96 (s, 1H).

5

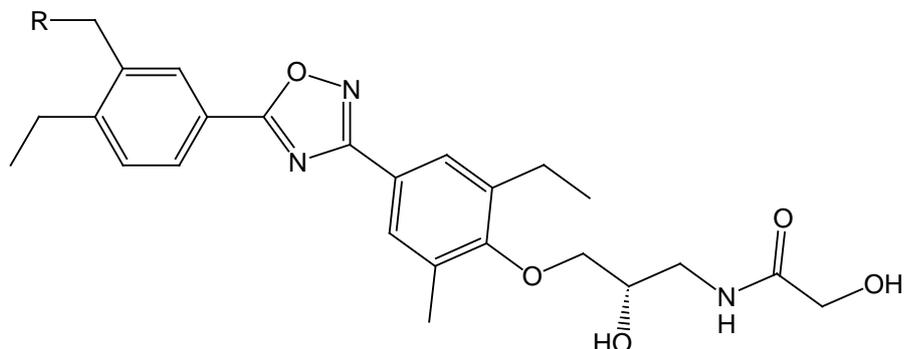
**Ejemplos 76 a 85:**



Los siguientes compuestos Ejemplo se prepararon de acuerdo con el Procedimiento A o B a partir de *N*-((*S*)-3-{2-etil-4-[5-(3-formil-4-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida y las aminas apropiadas:

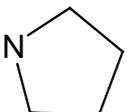
Ejemplo	R	Procedimiento empleado	LC-MS**	
			t <sub>R</sub> (min.)	[M+H] <sup>+</sup>
76		A	0,49	497,12
77		A	0,51	511,13
78		A	0,50	511,27
79		B	0,46	484,25
80		B	0,47	497,04
81		B	0,49	511,22
82		B	0,52	525,22
83		B	0,51	525,29
84		B	0,48	511,26
85		B	0,48	509,25

## Ejemplos 86 a 95:

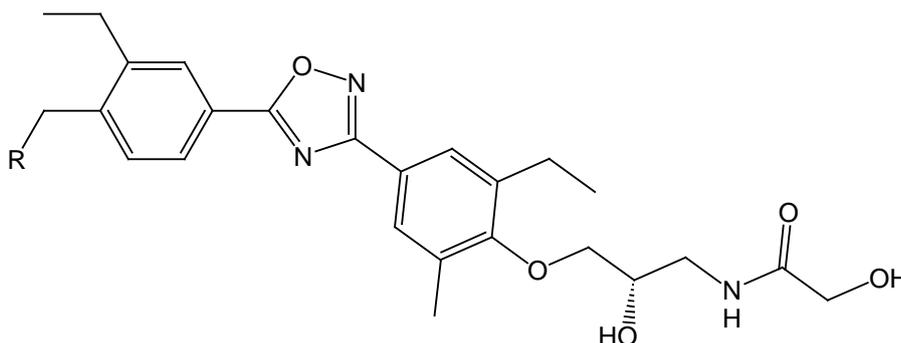


Los siguientes compuestos Ejemplo se prepararon de acuerdo con el Procedimiento A o B a partir de *N*-((*S*)-3-{2-etil-4-[5-(3-formil-4-etil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida y las aminas apropiadas:

Ejemplo	R	Procedimiento empleado	LC-MS**	
			t <sub>R</sub> (min.)	[M+H] <sup>+</sup>
86		A	0,52	511,22
87		A	0,54	525,29
88		A	0,53	525,27
89		B	0,49	497,06
90		B	0,50	511,29
91		B	0,52	525,24
92		B	0,55	539,30
93		B	0,54	539,31
94		B	0,51	525,31

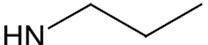
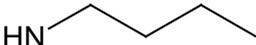
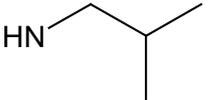
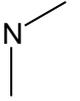
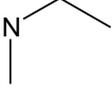
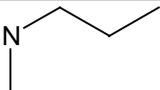
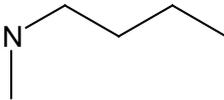
Ejemplo	R	Procedimiento empleado	LC-MS**	
			t <sub>R</sub> (min.)	[M+H] <sup>+</sup>
95		B	0,51	523,26

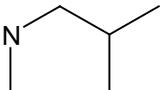
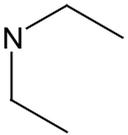
## Ejemplos 96 a 105:



Los siguientes compuestos Ejemplo se prepararon de acuerdo con el Procedimiento A o B a partir de *N*-((*S*)-3-{2-etil-4-[5-(3-etil-4-formil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida y las aminas apropiadas:

5

Ejemplo	R	Procedimiento empleado	LC-MS**	
			t <sub>R</sub> (min.)	[M+H] <sup>+</sup>
96		A	0,50	511,32
97		A	0,53	525,27
98		A	0,52	525,34
99		B	0,47	497,12
100		B	0,49	511,28
101		B	0,51	525,29
102		B	0,53	539,27

Ejemplo	R	Procedimiento empleado	LC-MS**	
			t <sub>R</sub> (min.)	[M+H] <sup>+</sup>
103		B	0,53	539,27
104		B	0,50	525,26
105		B	0,49	523,23

**Ejemplo 99:**

<sup>1</sup>H RMN (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,23 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,24 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 2,20 (s, 6H), 2,35 (s, 3H), 2,74 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 2,83 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 3,21–3,29 (m, 1H), 3,41–3,48 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,71–3,80 (m, 2H), 3,84 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,94–4,00 (m, 1H), 5,30 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,55 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,97–8,02 (m, 2H).

**Ejemplo 106: 2-etil-4-(5-(3-[(etil-metil-amino)-metil]-5-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-6-metil-fenol:**

El compuesto del título (2,14 g) se preparó a partir de 3-[3-(3-etil-4-hidroxi-5-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-5-metil-benzaldehído (2,13 g, 6,61 mmol) y *N*-etil-metilamina (1,56 g, 26,4 mmol) de acuerdo con el procedimiento B. LC-MS: t<sub>R</sub> = 0,61 min.; [M+1]<sup>+</sup> = 366,22; <sup>1</sup>H NMR δ 1,06 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,19 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,41–2,48 (m, 5H), 2,65–2,72 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,67–7,71 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,93 (s, 1H).

**Ejemplo 107: 2-[4-(5-(3-[(etil-metil-amino)-metil]-5-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-etilamina:**

Se agregó 2-(*boc*-amino)-etilbromuro (66 mg, 285 μmol) a una suspensión de 2-etil-4-(5-(3-[(etil-metil-amino)-metil]-5-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-6-metil-fenol (52 mg, 142 μmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (60 mg, 427 μmol) en acetonitrilo (2 ml). La mezcla se agitó a 70 °C durante 16 h antes de que se filtrara. El filtrado se concentró, disuelto en DCM (1 ml) y TFA (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla se concentró nuevamente a *vacío* y el producto bruto se purificó mediante HPCL preparativa proporcionando el compuesto del título como una sal formiato en la forma de un liofilizado blanco (40 mg). LC-MS: t<sub>R</sub> = 0,47 min.; [M+1]<sup>+</sup> = 409,30; <sup>1</sup>H RMN (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,06 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,26 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,43–2,48 (m, 5H), 2,75 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 3,26 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,99 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,17 (s, 2H, formiato).

**Ejemplo 108: 2-[4-(5-(3-[(etil-metil-amino)-metil]-5-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-etanol:**

Se agregó (2-bromoetoxi)-*tert*-butil-dimetilsilano (104 mg, 435 μmol) a una suspensión de 2-etil-4-(5-(3-[(etil-metil-amino)-metil]-5-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-6-metil-fenol (53 mg, 145 μmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (60 mg, 435 μmol) en acetonitrilo (2 ml). La mezcla se agitó a 70 °C durante 16 h antes de que se filtrara. El filtrado se diluyó con HCl acuoso 1 N (0,1 ml) y HCl acuoso 2 N (0,1 ml). Se deja que la mezcla permanezca a temperatura ambiente durante 10 min. antes de que el disolvente sea retirado *in vacuo*. El producto bruto se purificó mediante HPCL preparativa proporcionando el compuesto del título como una sal formiato en la forma de un liofilizado blanco (29 mg). LC-MS: t<sub>R</sub> = 0,59 min.; [M+1]<sup>+</sup> = 410,26; <sup>1</sup>H RMN (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,06 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,23 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,42–2,48 (m, 5H), 2,75 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,73–3,77 (m, 2H), 3,84–3,89 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,17 (s, 1H, formiato).

**Ejemplo 109: 4-[4-(5-(3-[(etil-metil-amino)-metil]-5-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-butan-1-ol:**

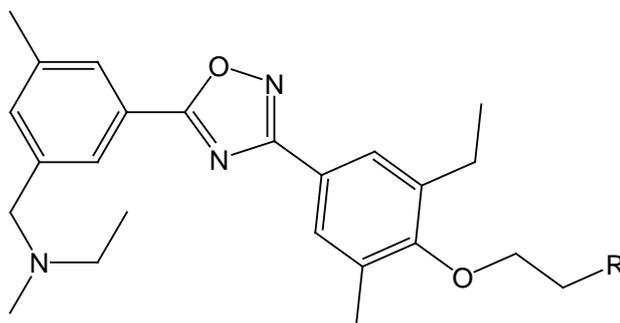
Se agregó acetato de 4-bromobutilo (186 mg, 936 μmol) a una suspensión de 2-etil-4-(5-(3-[(etil-metil-amino)-metil]-5-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-6-metil-fenol (114 mg, 312 μmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (129 mg, 936 μmol) en

acetonitrilo (2 ml). La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h antes de que se filtrara. El filtrado se diluyó con amoníaco acuoso al 25% (0,5 ml) y una solución acuosa al 32% de NaOH (300 µL) y la mezcla de dos fases se agitó 70 °C durante 2 h. La fase acuosa se separó y se agregó NaOH acuoso 1 N (0,4 ml). La mezcla, ahora homogénea, se separó mediante HPCL preparativa (XBridge 30x75 mm, eluyendo con un gradiente de MeCN en agua que contiene 0,5% de amoníaco acuoso saturado) proporcionando el compuesto del título como un liofilizado blanco (53 mg). LC-MS:  $t_R = 0,65$  min.;  $[M+1]^+ = 438,25$ ;  $^1H$  RMN ( $D_6$ -DMSO):  $\delta$  1,06 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,23 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,61–1,69 (m, 2H), 1,78–1,86 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,41–2,48 (m, 5H), 2,71 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 3,47–3,53 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,81–3,86 (m, 2H), 4,47 (br s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,93 (s, 1H).

**Ejemplo 110: 2-[4-(5-{3-[(etil-metil-amino)-metil]-5-metil-fenil}-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-propan-1,3-diol:**

A una solución de 2-etil-4-(5-{3-[(etil-metil-amino)-metil]-5-metil-fenil}-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-6-metil-fenol (100 mg, 273 µmol) en THF (2 ml), se agregó  $PPh_3$  (107 mg, 409 µmol) seguido por 2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-ol (54 mg, 409 µmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min. antes de agregar DEAD (178 mg, 409 µmol, 188 µL de una solución en tolueno al 40%). Se mantuvo la agitación a temperatura ambiente durante 16 h. Se agregó otra porción de  $PPh_3$  (107 mg, 409 µmol) y DEAD (178 mg, 409 µmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otra hora. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se disolvió en MeCN y se separó mediante HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el intermediario acetal se combinaron y se concentraron. El residuo se disolvió en MeCN (0,5 ml) y HCl acuoso 1 N (0,4 ml) y se dejó estar a temperatura ambiente durante 10 min. antes de ser nuevamente purificado mediante HPCL preparativa proporcionando el compuesto del título como una sal formiato en la forma de un liofilizado blanco (71 mg). LC-MS:  $t_R = 0,55$  min.;  $[M+1]^+ = 440,22$ ;  $^1H$  RMN ( $D_6$ -DMSO):  $\delta$  1,06 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,21 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,42–2,48 (m, 5H), 2,78 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,60 (dd, J = 11,5 Hz, 5,3 Hz, 2H), 3,64 (dd, J = 11,5, 5,0 Hz, 2H), 3,98 (quint. J = 5,3 Hz, 1H), 4,77 (br s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,76–7,79 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,18 (s, 1H, formiato).

**Ejemplos 111 a 121:**



a) A una solución enfriada (0 °C) de 2-[4-(5-{3-[(etil-metil-amino)-metil]-5-metil-fenil}-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-etanol (1,46 g, 2,91 mmol) en DCM (50 ml), se agregó lentamente trietilamina (942 mg, 9,32 mmol), seguido de metansulfonilcloruro (400 mg, 3,49 mmol). La mezcla se agitó a 5 °C durante 10 min. y luego a temperatura ambiente durante 20 min. Se agregó otra porción de trietilamina (295 mg, 2,91 mmol), seguida por metansulfonilcloruro (400 mg, 3,49 mmol), y se mantuvo la agitación a temperatura ambiente durante 10 min. Se agregó además otra porción de trietilamina (295 mg, 2,91 mmol), seguida por metansulfonilcloruro (200 mg, 1,75 mmol). La mezcla se agita durante aún más durante 30 min. antes de que sea concentrada, disuelta en MeCN y separada mediante HPCL preparativa (X-Bridge, 50x50 mm +100x50 mm, eluyendo con un gradiente de MeCN en agua que contiene 0,5% de amonio acuoso saturado) proporcionando 2-[2-etil-4-(5-{3-[(etil-metil-amino)-metil]-5-metil-fenil}-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-6-metil-fenoxi]-éster etílico de ácido metansulfónico como una resina amarillo pálido (1,07 g). LC-MS\*:  $t_R = 1,14$  min.;  $[M+1]^+ = 488,11$ ;  $^1H$  RMN ( $D_6$ -DMSO):  $\delta$  1,06 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,24 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,41–2,49 (m, 5H), 2,75 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 4,10–4,15 (m, 2H), 4,53–4,58 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,93 (s, 1H).

b) A una solución de 2-[2-etil-4-(5-{3-[(etil-metil-amino)-metil]-5-metil-fenil}-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-6-metil-fenoxi]-éster etílico de ácido metansulfónico (58 mg, 120 µmol) en acetonitrilo (1 ml), se agregó la amina apropiada (840 µmol). Los aminoácidos se usaron como sales clorhidrato y se agregó DIPEA (840 µmol), seguido por NMP (1 ml) y DMF (1 ml), a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a 70 °C durante 3 h. La mezcla se filtró, el filtrado se separó mediante HPCL preparativa proporcionando el compuesto deseado como una resina incolora (1–37 mg).

Los siguientes compuestos Ejemplo se prepararon empleando los procedimientos mencionados en las etapas a) y b) descritas anteriormente.

Ejemplo	R	LC-MS**	
		t <sub>R</sub> (min.)	[M+H] <sup>+</sup>
111		0,49	423,21
112		0,51	437,12
113		0,50	437,19
114		0,52	451,11
115		0,48	453,18
116		0,49	467,18
117		0,49	467,18
118		0,43	566,29
119		0,51	481,28
120		0,53	495,31
121		0,53	495,39

**Ejemplo 112:**

<sup>1</sup>H RMN (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,06 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,07 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,24 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,44 (m, 5H), 2,67 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,74 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,88 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,92 (s, 1H).

5

**Ejemplo 116:**

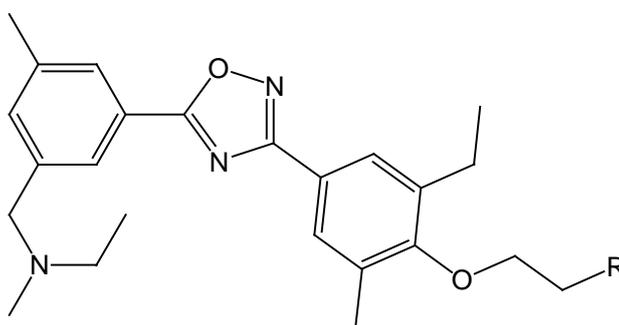
<sup>1</sup>H RMN (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,06 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,23 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,41–2,48 (m, 5H), 2,54 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,74 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 2,81 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,51 (c, J = 6,3 Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,90 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,36 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,92 (s, 1H).

**Ejemplo 117:**

5  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{D}_6$ -DMSO):  $\delta$  1,06 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,23 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,62 (quint. J = 6,5 Hz, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,40–2,48 (m, 5H), 2,72 (m, 4H), 2,94 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,50 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,89 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,92 (s, 1H).

**Ejemplo 120:**

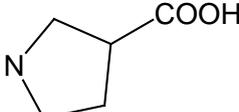
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{D}_6$ -DMSO):  $\delta$  1,06 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,23 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,41–2,47 (m, 8H), 2,73 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,91 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,92 (s, 1H).

10 **Ejemplos 122 a 126:**

15 Se hace reaccionar 2-[2-etil-4-(5-[3-[(etil-metil-amino)-metil]-5-metil-fenil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-6-metil-fenoxi]-éster etílico de ácido metansulfónico (58 mg, 120  $\mu\text{mol}$ ) con el clorhidrato de éster de aminoácido apropiado (840  $\mu\text{mol}$ ) tal como se describe para los ejemplos 119 al Ejemplo 121. Al completar la reacción, se agrega agua o NaOH acuosa 1 N y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 a 16 h. La mezcla se separó mediante HPCL preparativa proporcionando los derivados de aminoácido deseados como liofilizados.

Los siguientes compuestos Ejemplo se prepararon empleando el procedimiento mencionado anteriormente:

Ejemplo	R	LC-MS**	
		$t_R$ (min.)	$[\text{M}+\text{H}]^+$
122		0,50	481,38
123		0,49	481,30
124		0,50	493,26
125		0,53	507,29

Ejemplo	R	LC-MS**	
		t <sub>R</sub> (min.)	[M+H] <sup>+</sup>
126		0,51	507,33

**Ejemplo 124:**

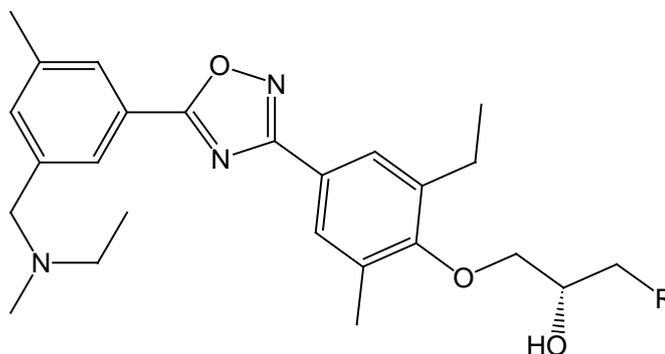
<sup>1</sup>H RMN (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,06 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,23 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,40–2,48 (m, 5H), 2,72 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,20–3,28 (m, 1H), 3,30 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,51 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,77 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,92 (s, 1H).

5 **Ejemplo 125:**

<sup>1</sup>H RMN (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,06 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,23 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,71–1,81 (m, 1H), 1,82–1,96 (m, 2H), 2,08–2,14 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,42–2,49 (m, 5H), 2,73 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 2,78–2,86 (m, 1H), 3,10–3,18 (m, 1H), 3,31–3,38 (m, traslapado con H<sub>2</sub>O), 3,49–3,54 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,97–4,05 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,17 (s, 1H).

10 **Ejemplo 127: N-(3-(4-[5-(4-dimetilaminometil-3-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida:**

El compuesto del título se preparó de manera análoga con el Ejemplo 30. LC-MS\*\*: t<sub>R</sub> = 0,50 min.; [M+1]<sup>+</sup> = 483,12.

**Ejemplos 128 a 138:**

15 a) A una mezcla de dos fases de 2-etil-4-(5-{3-[(etil-metil-amino)-metil]-5-metil-fenil}-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-6-metil-fenol (1,74 g, 4,76 mmol) en isopropanol (100 ml) y NaOH acuoso 3 M (23 ml), se agrega (*R*)-epiclorhidrina (4,40 g, 47,6 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 h antes de que sea concentrada hasta alrededor de la mitad de su volumen. La solución resultante se extrae con EA, el extracto orgánico se lava con NaOH acuoso 1 M seguido de agua. Los lavados se vuelven a extraer con EA. Los extractos orgánicos combinados se secan empleando Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran. El producto bruto se purifica mediante HPCL preparativa (Waters XBridge Prep C18, 50 x 150 mm ID, 10 μm, eluyendo con un gradiente de MeCN en agua que contiene 0,5% de amoníaco acuoso saturado) proporcionando la etil-{3-[3-((*S*)-3-etil-5-metil-4-oxiranilmetoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-5-metil-bencil}-metil-amina como una resina incolora (950 mg). LC-MS\*: t<sub>R</sub> = 1,26 min.; [M+1]<sup>+</sup> = 422,23; <sup>1</sup>H RMN (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,06 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,24 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,41–2,48 (m, 5H), 2,69–2,78 (m, 3H), 2,86 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 3,37–3,42 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,69 (dd, J = 11,0, 6,8 Hz, 1H), 4,21 (dd, J = 11,3, 2,5 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,92 (s, 1H).

20 b) Una solución del epóxido anterior (43 mg, 103 μmol), DIPEA (58 mg, 450 μmol) y la amina, aminoácido o éster de aminoácido apropiado (513 μmol) en metanol (2 ml) se agita a 70 °C durante 17 h. La mezcla de reacción se separó mediante HPCL preparativa (Waters XBridge Prep C18, 50 x 150 mm ID, 10 μm, eluyendo con un gradiente de MeCN en agua que contiene 0,5% de amoníaco acuoso saturado) proporcionando los productos deseados (12–30 mg) como liofilizados o resinas incoloras.

Los siguientes compuestos Ejemplo se prepararon empleando los procedimientos mencionados en las etapas a) y b) descritas anteriormente:

Ejemplo	R	LC-MS**	
		t <sub>R</sub> (min)	[M+H] <sup>+</sup>
128		0,48	453,20
129		0,50	467,18
130		0,48	483,15
131		0,48	497,33
132		0,49	467,22
133		0,51	481,37
134		0,48	497,35
135		0,49	482,30
136		0,51	525,26
137		0,49	523,26
138		0,50	537,34

**Ejemplo 129:**

<sup>1</sup>H RMN (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,04 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,06 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,23 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,41–2,48 (m, 5H), 2,55–2,67 (m, 3H), 2,71–2,79 (m, 3H), 3,54 (s, 2H), 3,75 (dd, J = 9,3, 6,0 Hz, 1H), 3,82 (dd, J = 9,3, 4,8 Hz, 1H), 3,88–3,96 (m, 1H), 4,99 (br d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,92 (s, 1H).

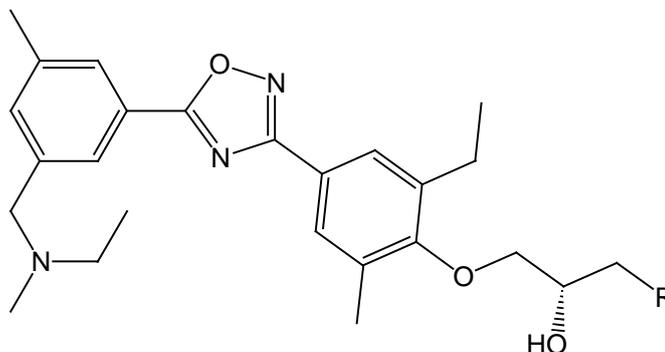
5

**Ejemplo 132:**

<sup>1</sup>H RMN (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,06 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,23 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,22 (s, 6H), 2,28–2,35 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,41–2,48 (m, 6H), 2,76 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,75 (dd, J = 9,5, 5,8 Hz, 1H), 3,82 (dd, J = 9,5, 3,8 Hz, 1H), 3,91–3,99 (m, 1H), 4,88 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,92 (s, 1H).

**Ejemplo 138:**

<sup>1</sup>H RMN (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,06 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,23 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,95 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,41–2,48 (m, 5H), 2,59 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 2,67–2,95 (m, 6H), 3,55 (s, 2H), 3,73–3,78 (m, 1H), 3,80–3,86 (m, 1H), 3,92–3,98 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,92 (s, 1H).

5 **Ejemplos 139 y 140:**

10 Se hace reaccionar etil-{3-[3-((S)-3-etil-5-metil-4-oxiranilmetoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-5-metil-bencil}-metil-amina (43 mg, 103 μmol) con el éster de aminoácido apropiado (513 μmol) tal como se describe para el ejemplo 136. El material es entonces disuelto en acetonitrilo (1 ml) y NaOH acuoso 1 N (0,3 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h antes de agregar ácido fórmico (50 μL), seguido por amoníaco acuoso saturado. La mezcla se separó mediante HPCL preparativa (Waters XBridge Prep C18, 50 x 19 mm ID, 10 μm, eluyendo con un gradiente de MeCN en agua que contiene 0,5% de amoníaco acuoso saturada) proporcionando el derivado aminoácido deseado como un liofilizado blanco.

Los compuestos de los Ejemplos 139 y 140 se prepararon empleando el procedimiento mencionado anteriormente:

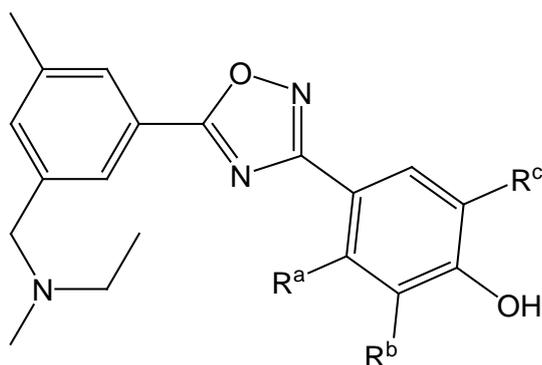
Ejemplo	R	LC-MS*	
		t <sub>R</sub> (min)	[M+H] <sup>+</sup>
139		0,66	511,24
140		0,70	537,27

**Ejemplo 140:**

15 <sup>1</sup>H RMN (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,06 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,24 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,67–1,78 (m, 1H), 1,83–2,02 (m, 2H), 2,08–2,21 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,42–2,48 (m, 5H), 2,75 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 2,87–2,97 (m, 1H), 3,04–3,11 (m, 1H), 3,14–3,20 (m, 1H), 3,44–3,53 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,74–3,88 (m, 2H), 4,07–4,15 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,92 (s, 1H).

**Ejemplos 141 a 143:**

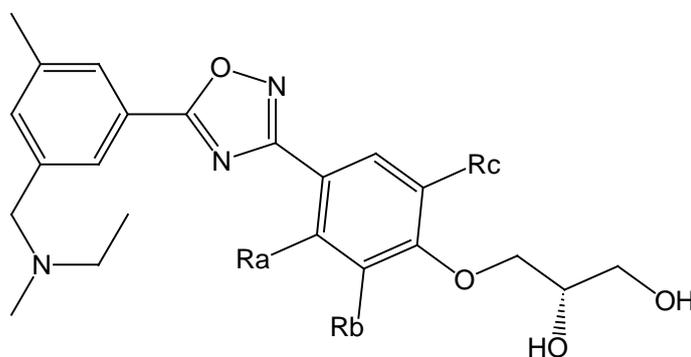
20



Los siguientes compuestos Ejemplo se prepararon mediante acoplamiento y ciclización de ácido 3-[(etil-metil-amino)-metil]-5-metil-benzoico (64 mg, 310  $\mu\text{mol}$ ) con la hidroxi-benzamidina apropiada (279  $\mu\text{mol}$ ) tal como se describe para 3-[3-(3-etil-4-hidroxi-5-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-5-metil-benzaldehído.

Ejemplo	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>	R <sup>c</sup>	LC-MS**	
				t <sub>R</sub> (min)	[M+H] <sup>+</sup>
141	H	CH <sub>3</sub>	n-propil	1,20	380,22
142	H	CH <sub>3</sub>	Cl	0,70	372,21
143	OCH <sub>3</sub>	H	H	0,71	354,23

#### Ejemplos 144 a 147:

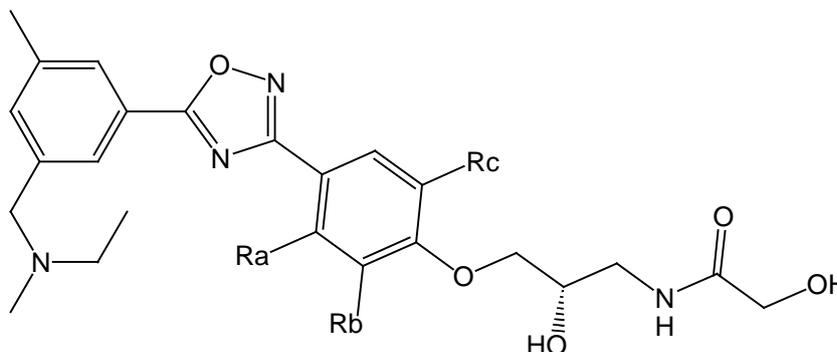


- 5 Los siguientes compuestos Ejemplo se prepararon mediante el acoplamiento y ciclización de ácido 3-[(etil-metil-amino)-metil]-5-metil-benzoico (64 mg, 310  $\mu\text{mol}$ ) con la (*R*)-4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-*N*-hidroxi-benzamidina apropiada (279  $\mu\text{mol}$ ) tal como se describe para 3-[3-(3-etil-4-hidroxi-5-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-5-metil-benzaldehído. El intermediario diol protegido con acetal es cortado mediante la disolución del compuesto en HCl 4 M en dioxano y agitando la mezcla a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y el producto bruto se purifica mediante HPLC preparativa proporcionando el compuesto deseado como un liofilizado blanco.
- 10

Ejemplo	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>	R <sup>c</sup>	LC-MS**	
				t <sub>R</sub> (min)	[M+H] <sup>+</sup>
144	H	CH <sub>3</sub>	Cl	1,02	446,15
145	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	0,94	442,21
146	OCH <sub>3</sub>	H	H	0,83	428,17

**Ejemplo 146:**

<sup>1</sup>H RMN (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,06 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,41–2,47 (m, 5H), 3,48 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,80–3,87 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,99 (dd, J = 9,8, 6,0 Hz, 1H), 4,13 (dd, J = 10,0, 4,0 Hz, 1H), 4,73 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 5,02 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H).

**Ejemplos 147 a 150:**

Los siguientes compuestos Ejemplo se prepararon mediante acoplamiento y ciclización de ácido 3-[(etil-metil-amino)-metil]-5-metil-benzoico (64 mg, 310 μmol) con la (S)-2-hidroxi-N-(2-hidroxi-3-[4-(N-hidroxycarbamimidoil)-fenoxi]-propil)-acetamida apropiada (279 μmol) tal como se describe para 3-[3-(3-etil-4-hidroxi-5-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-5-metil-benzaldehído.

Ejemplo	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>	R <sup>c</sup>	LC-MS**	
				t <sub>R</sub> (min)	[M+H] <sup>+</sup>
147	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	0,90	483,23
148	H	CH <sub>3</sub>	Cl	0,93	503,20
159	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	0,88	499,23
150	CH <sub>3</sub>	H	H	0,87	469,21

**Ejemplo 147:**

<sup>1</sup>H RMN (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,06 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,34 (s, 6H), 2,41–2,47 (m, 5H), 3,19–3,30 (m, 1H), 3,40–3,48 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,73 (dd, J = 9,5, 6,0 Hz, 1H), 3,78 (dd, J = 9,8, 4,5 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,92–3,99 (m, 1H), 5,31 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,56 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,71 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,92 (s, 1H).

**Ejemplo 148:**

<sup>1</sup>H RMN (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,06 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,43–2,47 (m, 5H), 3,21–3,30 (m, 1H), 3,40–3,48 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,84 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,86–4,01 (m, 3H), 5,33 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,56 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,71 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,94 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

**Ejemplo 151: 3-[2-etil-4-(5-{3-[(etil-metil-amino)-metil]-5-metil-fenil}-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-6-metil-fenoxi]-propan-1-ol:**

Se agregó 3-bromo-1-propanol (55 mg, 398 μmol) a una suspensión de 2-etil-4-(5-{3-[(etil-metil-amino)-metil]-5-metil-fenil}-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-6-metil-fenol (97 mg, 265 μmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (88 mg, 637 μmol) en DMF (2 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 h antes de que se filtrara. El filtrado se separó mediante HPCL preparativa (XBridge 30x75 mm, eluyendo con un gradiente de MeCN en agua que contenía 0,5% de amoníaco acuoso saturado) proporcionando el compuesto del título como una resina incolora (67 mg). LC-MS\*: t<sub>R</sub> = 0,61 min.; [M+1]<sup>+</sup> = 424,25; <sup>1</sup>H RMN (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,06 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,23 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,90–1,98 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,41–2,49 (m, 5H), 2,71 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,65 (c, J = 5,8 Hz, 2H), 3,90 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,55 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,92 (s, 1H).

**Ejemplo 152: (S)-3-[2-etil-4-(5-{3-[(etil-metil-amino)-metil]-5-metil-fenil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-6-metil-fenoxi]-propan-1,2-diol:**

A una solución de 2-etil-4-(5-{3-[(etil-metil-amino)-metil]-5-metil-fenil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-6-metil-fenol (99 mg, 271  $\mu$ mol) en THF (2 ml), se agregaron PPh<sub>3</sub> (107 mg, 406  $\mu$ mol) y (*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolane-4-metanol (36 mg, 271  $\mu$ mol). La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se agrega DEAD (177 mg, 406  $\mu$ mol, 186  $\mu$ L de una solución en tolueno al 40%). Se continuó la agitación a 0 °C durante 10 min., luego a temperatura ambiente durante 1 h antes de agregar otra porción de PPh<sub>3</sub> (107 mg, 406  $\mu$ mol) y se agregó (*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolane-4-metanol (36 mg, 271  $\mu$ mol). Se mantuvo la agitación durante 1 h y la mezcla de reacción se separó mediante HPLC preparativa. La fracción que contiene el producto es combinada, evaporada y disuelta en MeCN (1,5 ml) y HCl 1 N (0,4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. antes de ser nuevamente separada mediante HPCL preparativa proporcionando el compuesto del título como una resina incolora (27 mg). LC-MS<sup>\*\*</sup>: t<sub>R</sub> = 0,56 min.; [M+1]<sup>+</sup> = 440,21; <sup>1</sup>H RMN (D<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  1,06 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,23 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,42-2,47 (m, 5H), 2,75 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 3,50 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,72-3,78 (m, 1H), 3,83-3,89 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 8,18 (s, 1H).

**Ejemplo 153: 2-etil-4-(5-{3-[(etil-metil-amino)-metil]-5-metil-fenil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-6-metil-fenol:**

a) A una solución de 3-[(etil-metil-amino)-metil]-5-metil-benzoico ácido (750 mg, 3,62 mmol) en THF (10 ml), DIPEA (940 mg, 7,24 mmol) y se agregó PyBOP (1,88 g, 3,62 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h antes de agregar hidrazida de ácido 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzoico (2,06 g, 3,62 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se diluyó con EA y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se recogió, se secó empleando MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en THF y se agregó reactivo de Burgess (1,03 g, 4,34 mmol). La mezcla se agitó a 110 °C bajo radiación de microondas durante 12 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EA y se lavó con agua. La fase orgánica se separó y se concentró. El producto bruto se purificó mediante CC en gel de sílice eluyendo con DCM:MeOH 9:1 hasta 5:1 proporcionando la {3-[5-(4-benciloxi-3-etil-5-metil-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-5-metil-bencil}-etil-metil-amina como un aceite amarillo pálido (1,48 g). LC-MS: t<sub>R</sub> = 0,96 min.; [M+1]<sup>+</sup> = 456,13.

b) A una solución del éter de bencilo anterior (1,48 g, 3,25 mmol) en THF (10 ml), se agregó Pd/C (80 mg, 10% de Pd) seguido por AcOH (0,5 ml). La pasta se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo 1 bar de H<sub>2</sub>. El catalizador se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró y se separó mediante CC en gel de sílice eluyendo con DCM:metanol 4:1 proporcionando el compuesto del título como un aceite incoloro (1,19 g). LC-MS: t<sub>R</sub> = 0,80 min.; [M+1]<sup>+</sup> = 366,13.

**Ejemplo 154: (S)-1-amino-3-[2-etil-4-(5-{3-[(etil-metil-amino)-metil]-5-metil-fenil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-6-metil-fenoxi]-propan-2-ol:**

El compuesto del título se preparó de manera análoga con el Ejemplo 128 a partir del compuesto del Ejemplo 153 empleando (*R*)-epiclorhidrina en la etapa a) y amoniaco en metanol en la etapa b). LC-MS: t<sub>R</sub> = 0,65 min.; [M+1]<sup>+</sup> = 439,20.

**Ejemplo 155: N-((S)-3-[2-etil-4-(5-{3-[(etil-metil-amino)-metil]-5-metil-fenil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida:**

A una solución de (S)-1-amino-3-[2-etil-4-(5-{3-[(etil-metil-amino)-metil]-5-metil-fenil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-6-metil-fenoxi]-propan-2-ol (214 mg, 488  $\mu$ mol) en THF (5 ml), se agregan DIPEA (91 mg, 732  $\mu$ mol), HOBT (66 mg, 488  $\mu$ mol), EDC (94 mg, 488  $\mu$ mol) y ácido glicólico (37 mg, 488  $\mu$ mol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h antes de que se agregue DMF (2 ml). Se mantiene la agitación durante 30 min. La mezcla se concentró a vacío y luego se separó mediante HPCL preparativa proporcionando el compuesto del título como un aceite incoloro (38 mg). LC-MS: t<sub>R</sub> = 0,71 min.; [M+1]<sup>+</sup> = 497,23.

**Ejemplo 156: ensayo GTP $\gamma$ S para determinar valores CE<sub>50</sub>:**

Se llevan a cabo ensayos de unión GTP $\gamma$ S en placas de microtitulación de 96 pocillos (Nunc, 442587) en un volumen final de 200  $\mu$ l, empleando preparaciones de membrana de células CHO que expresan el receptor S1P1 humano recombinante. Las condiciones de ensayo son 20 mM de Hepes (Fluka, 54461), 100 mM de NaCl (Fluka, 71378), 5 mM de MgCl<sub>2</sub> (Fluka, 63064), 0,1% de BSA (Calbiochem, 126609), 1  $\mu$ M de GDP (Sigma, G-7127), 2,5% de DMSO (Fluka, 41644), 50 pM de <sup>35</sup>S-GTP $\gamma$ S (Amersham Biosciences, SJ1320). El pH es 7,4. Los compuestos de ensayo se disuelven y se diluyen en 100% de DMSO y se preincuban a temperatura ambiente durante 30 min. en 150  $\mu$ l del tampón de ensayo anterior, en ausencia de <sup>35</sup>S-GTP $\gamma$ S. Después de la adición de 50  $\mu$ l de <sup>35</sup>S-GTP $\gamma$ S, el ensayo se incuba durante 1 h a temperatura ambiente. El ensayo se termina mediante la transferencia de la mezcla de reacción a una placa Multiscreen (Millipore, MAHFC1H60) empleando un recolector de células de Packard Biosciences, y las placas se lavan con 10 mM de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>/NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (70%/30%) enfriado con hielo, se secan, se sellan en la parte inferior y, después de la adición de 25  $\mu$ l de MicroScint20 (Packard Biosciences, número de orden 6013621), selladas en la parte superior. Se mide el <sup>35</sup>S-GTP $\gamma$ S unido a la membrana con un TopCount de Packard Biosciences.

CE<sub>50</sub> es la concentración de agonista que induce un 50% de la unión específica <sup>35</sup>S–GTPγS máxima. La unión específica se determina mediante la resta de la unión no específica de la unión máxima. La unión máxima es la cantidad de cpm unida a la placa Multiscreen en presencia de 10 μM de S1P. La unión no específica es la cantidad de unión en ausencia de un agonista en el ensayo.

- 5 Los valores CE<sub>50</sub> de los compuestos del Ejemplo 106, 153 y 154 no se realizaron. A la excepción del compuesto del Ejemplo 1, que presenta un valor CE<sub>50</sub> mayor que 10 μM, los valores CE<sub>50</sub> de todos los demás compuestos ejemplo se encuentran en el intervalo desde 1 a 5340 nM con un promedio de 248 nM. Las actividades agonísticas, determinadas de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente, de algunos compuestos de la presente invención se presentan en la Tabla 1.

10

**Tabla 1:**

Compuesto del Ejemplo	CE <sub>50</sub> [nM]	Compuesto del Ejemplo	CE <sub>50</sub> [nM]
15	4,1	16	2,7
18	3,3	19	2,2
21	5,6	22	7,0
40	7,1	42	5,8
49	3,7	50	5,3
51	2,4	52	2,0
58	8,4	61	3,6
62	3,1	71	2,1
72	2,3	73	2,0
75	7,2	89	22
100	1,6	105	8,0
127	8,5	144	2,0
147	2,0	148	1,3

**Ejemplo 157: evaluación de la eficacia *in vivo*:**

- 15 La eficacia de los compuestos de fórmula (I) se evalúa mediante la medición de los linfocitos circulantes después de la administración oral de 3 a 30 mg/kg de un compuesto de fórmula (I) en ratas Wistar macho normotensas. Los animales son alojados en condiciones de clima controlado con un ciclo de 12 h de luz/oscuridad, y tienen libre acceso a comida normal para ratas y a agua bebestible. Se recolecta sangre antes y 3, 6 y 24 h después de la administración del fármaco. Se somete la sangre entera a hematología empleando un sistema de hematología Advia (Bayer Diagnostics, Zurich, Suiza).

- 20 Todos los datos son presentados como promedios ± SEM. Los análisis estadísticos se llevan a cabo mediante análisis de la varianza (ANOVA) empleando Statistica (StatSoft) y el procedimiento de Student–Newman–Keuls para comparaciones múltiples. La hipótesis nula se rechaza cuando  $p < 0,05$ .

Como un ejemplo, la Tabla 2 presenta el efecto en los conteos de linfocitos 3 h después de la administración oral de 10 mg/kg de los compuestos de la presente invención a ratas Wistar macho normotensas en comparación con un grupo de animales tratado sólo con vehículo.

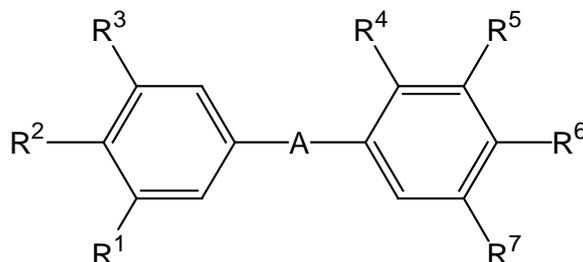
**Tabla 2:**

Compuesto de Ejemplo	Conteo de linfocitos
16	-62,1%
18	-63,0%
22	-61,0%
53	-61,0%
99	-61,0%

- 5 Además, los conteos de linfocitos 6 h después de la administración oral se han medido para 8 de los compuestos Ejemplo y se encuentran en el intervalo de -38% a -63% con un promedio de -56 %.

## REIVINDICACIONES

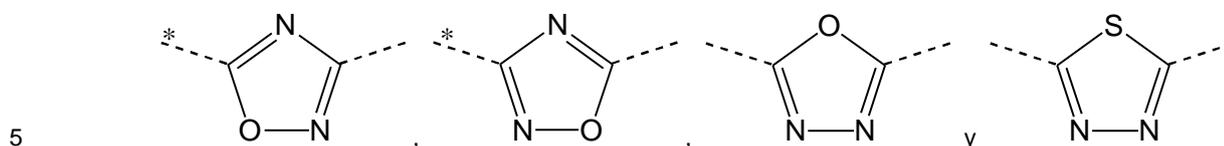
1. Un compuesto de fórmula (I)



fórmula (I)

en la que

**A** representa uno de los grupos



en la que los asteriscos indican el enlace que está unido al grupo fenilo que porta los sustituyentes  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$ ;

$R^1$  representa  $-\text{CH}_2-\text{NR}^{1a}\text{R}^{1b}$ ,  $R^2$  representa hidrógeno, y  $R^3$  representa hidrógeno,  $\text{C}_{1-4}$  alquilo, o alcoxilo  $\text{C}_{1-3}$ ; o

$R^1$  representa  $-\text{CH}_2-\text{NR}^{1a}\text{R}^{1b}$ ,  $R^2$  representa alquilo  $\text{C}_{1-4}$  o alcoxilo  $\text{C}_{1-3}$ , y  $R^3$  representa hidrógeno o metilo; o

10  $R^1$  representa hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-4}$  o alcoxilo  $\text{C}_{1-3}$ ,  $R^2$  representa  $-\text{CH}_2-\text{NR}^{2a}\text{R}^{2b}$ , y  $R^3$  representa hidrógeno o metilo;

$R^{1a}$  representa alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,

$R^{1b}$  representa hidrógeno, o alquilo  $\text{C}_{1-2}$ , o  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  en conjunto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo azetidina o pirrolidina;

$R^{2a}$  representa alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,

15  $R^{2b}$  representa hidrógeno, o alquilo  $\text{C}_{1-2}$ , o  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  en conjunto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo azetidina o pirrolidina;

$R^4$  representa hidrógeno, metilo, metoxilo o cloro;

$R^5$  representa hidrógeno,  $\text{C}_{1-3}$ -alquilo, metoxilo, fluoro o cloro;

20  $R^6$  representa hidroxil- alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , 2,3-dihidroxi-propilo,  $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^{61}\text{R}^{62}$ ,  $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{NHCOR}^{64}$ ,  $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{NHSO}_2\text{R}^{63}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CONR}^{61}\text{R}^{62}$ , 1-(3-carboxi-azetidil)-3-propionilo, 1-(2-carboxi-pirrolidinil)-3-propionilo, 1-(3-carboxi-pirrolidinil)-3-propionilo,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NR}^{61}\text{R}^{62}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHCOR}^{64}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHSO}_2\text{R}^{63}$ , hidroxilo, hidroxil- $\text{C}_{2-4}$ -alcoxilo, 1-hidroximetil-2-hidroxietoxilo, 2,3-dihidroxi-propoxilo,  $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{61}\text{R}^{62}$ ,  $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{NHCOR}^{64}$ ,  $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{NHSO}_2\text{R}^{63}$ , 2-[(ácido acetidin-3-carboxílico)-1-il]-etoxilo, 2-[(ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-etoxilo, 2-[(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-etoxilo,  $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NR}^{61}\text{R}^{62}$ ,  $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHCOR}^{64}$ ,  $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHSO}_2\text{R}^{63}$ , 3-[(ácido acetidin-3-carboxílico)-1-il]-2-hidroxi-propoxilo, 2-hidroxil-3-[(ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propoxilo, 2-hidroxil-3-[(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-propoxilo,  $-\text{NR}^{61}\text{R}^{62}$ ,  $-\text{NHCO}-\text{R}^{64}$ ;

$R^{61}$  representa hidrógeno, metilo, etilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxi-propilo, 2-aminoetilo, 2-(alquil  $\text{C}_{1-4}$ amino)etilo, 2-(di-(alquil  $\text{C}_{1-4}$ )amino)etilo, carboximetilo, (alquil  $\text{C}_{1-4}$ carboxi)metilo, 2-carboxietilo, o 2-(alquil  $\text{C}_{1-4}$ carboxi)etilo;

30  $R^{62}$  representa hidrógeno o metilo;

$R^{63}$  representa metilo, etilo, metilamino, o dimetilamino;

$R^{64}$  representa hidroximetilo, 2-hidroxietilo, metilaminometilo, dimetilaminometilo, o 2-metilamino-etilo;

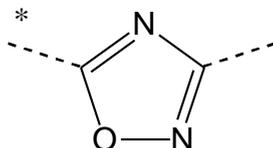
**m** representa el número entero 1 ó 2;

**n** representa 0, 1 ó 2; y

**R<sup>7</sup>** representa hidrógeno, o alquilo C<sub>1-2</sub>;

o una sal del mismo.

2. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que **A** representa el grupo



en la que el asterisco indica el enlace que está unido al grupo fenilo que porta los sustituentes **R<sup>1</sup>**, **R<sup>2</sup>** y **R<sup>3</sup>**;

o una sal del mismo.

3. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que **R<sup>1</sup>** representa -CH<sub>2</sub>-NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>, **R<sup>2</sup>** representa hidrógeno, y **R<sup>3</sup>** representa alquilo C<sub>1-2</sub>;

10 o una sal del mismo.

4. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que **R<sup>1</sup>** representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>, **R<sup>2</sup>** representa -CH<sub>2</sub>-NR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>, y **R<sup>3</sup>** representa hidrógeno;

o una sal del mismo.

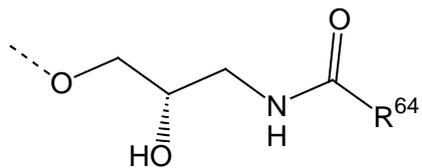
5. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que **R<sup>4</sup>** representa hidrógeno, **R<sup>5</sup>** representa C<sub>1-3</sub>-alquilo y **R<sup>7</sup>** representa alquilo C<sub>1-2</sub>;

15 o una sal del mismo.

6. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que **R<sup>6</sup>** representa -OCH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-NHCOR<sup>64</sup>;

o una sal del mismo.

7. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la configuración absoluta del grupo OH en la cadena lateral **R<sup>6</sup>** es (S), *i.e.* tal como se representa a continuación:



o una sal del mismo.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:

25 -N-((S)-3-[4-[5-(3-dimetilaminometil-5-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;

-N-((S)-3-[2-etil-4-(5-[3-[(etil-metil-amino)-metil]-5-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;

30 -N-((S)-3-[2-etil-6-metil-4-(5-[3-metil-5-[(metil-propil-amino)-metil]-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;

-N-((S)-3-[4-(5-[3-[(butil-metil-amino)-metil]-5-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;

-N-((S)-3-[2-etil-4-(5-[3-[(isobutil-metil-amino)-metil]-5-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;

35 -N-((S)-3-[4-[5-(3-Dietilaminometil-5-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;

–N–((S)–3–[4–(5–{3–[(butil–etil–amino)–metil]–5–metil–fenil)–[1,2,4]oxadiazol–3–il)–2–etil–6–metil–fenoxi]–2–hidroxi–propil)–2–hidroxi–acetamida;

–N–((S)–3–[2–etil–6–metil–4–[5–(3–metil–5–pirrolidin–1–ilmetil–fenil)–[1,2,4]oxadiazol–3–il]–fenoxi]–2–hidroxi–propil)–2–hidroxi–acetamida;

5 –N–((S)–3–[4–(5–{4–[(butil–etil–amino)–metil]–3–metil–fenil)–[1,2,4]oxadiazol–3–il)–2,6–dimetil–fenoxi]–2–hidroxi–propil)–2–hidroxi–acetamida;

–N–((S)–3–{4–[5–(4–dimetilaminometil–3–metil–fenil)–[1,2,4]oxadiazol–3–il]–2–etil–6–metil–fenoxi]–2–hidroxi–propil)–2–hidroxi–acetamida;

10 –N–((S)–3–[2–etil–4–(5–{4–[(etil–metil–amino)–metil]–3–metil–fenil)–[1,2,4]oxadiazol–3–il)–6–metil–fenoxi]–2–hidroxi–propil)–2–hidroxi–acetamida;

–N–((S)–3–[4–(5–{4–[(butil–metil–amino)–metil]–3–metil–fenil)–[1,2,4]oxadiazol–3–il)–2–etil–6–metil–fenoxi]–2–hidroxi–propil)–2–hidroxi–acetamida;

–N–((S)–3–[2–etil–4–(5–{4–[(isobutil–metil–amino)–metil]–3–metil–fenil)–[1,2,4]oxadiazol–3–il)–6–metil–fenoxi]–2–hidroxi–propil)–2–hidroxi–acetamida; y

15 –N–((S)–3–{4–[5–(4–dietilaminometil–3–metil–fenil)–[1,2,4]oxadiazol–3–il]–2–etil–6–metil–fenoxi]–2–hidroxi–propil)–2–hidroxi–acetamida.

o una sal del mismo.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:

20 –N–((S)–3–[2–etil–4–[5–(3–etil–5–propilaminometil–fenil)–[1,2,4]oxadiazol–3–il]–6–metil–fenoxi]–2–hidroxi–propil)–2–hidroxi–acetamida;

–N–((S)–3–{4–[5–(3–butilaminometil–5–etil–fenil)–[1,2,4]oxadiazol–3–il]–2–etil–6–metil–fenoxi]–2–hidroxi–propil)–2–hidroxi–acetamida;

–N–[(S)–3–(2–etil–4–{5–[3–etil–5–(isobutilamino–metil)–fenil]–[1,2,4]oxadiazol–3–il)–6–metil–fenoxi]–2–hidroxi–propil)–2–hidroxi–acetamida;

25 –N–((S)–3–{4–[5–(3–dimetilaminometil–5–etil–fenil)–[1,2,4]oxadiazol–3–il]–2–etil–6–metil–fenoxi]–2–hidroxi–propil)–2–hidroxi–acetamida;

–N–((S)–3–[2–etil–4–(5–{3–etil–5–[(etil–metil–amino)–metil]–fenil)–[1,2,4]oxadiazol–3–il)–6–metil–fenoxi]–2–hidroxi–propil)–2–hidroxi–acetamida;

30 –N–((S)–3–[2–etil–4–(5–{3–etil–5–[(metil–propil–amino)–metil]–fenil)–[1,2,4]oxadiazol–3–il)–6–metil–fenoxi]–2–hidroxi–propil)–2–hidroxi–acetamida;

–N–((S)–3–[4–(5–{3–[(butil–metil–amino)–metil]–5–etil–fenil)–[1,2,4]oxadiazol–3–il)–2–etil–6–metil–fenoxi]–2–hidroxi–propil)–2–hidroxi–acetamida;

–N–((S)–3–[2–etil–4–(5–{3–etil–5–[(isobutil–metil–amino)–metil]–fenil)–[1,2,4]oxadiazol–3–il)–6–metil–fenoxi]–2–hidroxi–propil)–2–hidroxi–acetamida;

35 –N–((S)–3–{4–[5–(3–dietilaminometil–5–etil–fenil)–[1,2,4]oxadiazol–3–il]–2–etil–6–metil–fenoxi]–2–hidroxi–propil)–2–hidroxi–acetamida;

–N–((S)–3–{2–etil–4–[5–(3–etil–5–pirrolidin–1–ilmetil–fenil)–[1,2,4]oxadiazol–3–il]–6–metil–fenoxi]–2–hidroxi–propil)–2–hidroxi–acetamida;

40 –N–((S)–3–[2–etil–6–metil–4–[5–(3–propil–5–propilaminometil–fenil)–[1,2,4]oxadiazol–3–il]–fenoxi]–2–hidroxi–propil)–2–hidroxi–acetamida;

–N–((S)–3–{4–[5–(3–butilaminometil–5–propil–fenil)–[1,2,4]oxadiazol–3–il]–2–etil–6–metil–fenoxi]–2–hidroxi–propil)–2–hidroxi–acetamida;

–N–[(S)–3–(2–etil–4–{5–[3–(isobutilamino–metil)–5–propil–fenil]–[1,2,4]oxadiazol–3–il)–6–metil–fenoxi]–2–hidroxi–propil)–2–hidroxi–acetamida;

45 –N–((S)–3–{4–[5–(3–dimetilaminometil–5–propil–fenil)–[1,2,4]oxadiazol–3–il]–2–etil–6–metil–fenoxi]–2–hidroxi–propil)–2–hidroxi–acetamida;

- N-((S)-3-[2-etil-4-(5-{3-[(etil-metil-amino)-metil]-5-propil-fenil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-[2-etil-6-metil-4-(5-{3-[(metil-propil-amino)-metil]-5-propil-fenil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 5 -N-((S)-3-[4-(5-{3-[(butil-metil-amino)-metil]-5-propil-fenil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-2-etil-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-[2-etil-4-(5-{3-[(isobutil-metil-amino)-metil]-5-propil-fenil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 10 -N-((S)-3-[4-[5-(3-dietilaminometil-5-propil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-[2-etil-6-metil-4-[5-(3-propil-5-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-[2-etil-4-[5-(3-isopropil-5-propilaminometil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 15 -N-((S)-3-[4-[5-(3-butilaminometil-5-isopropil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-[2-etil-4-[5-(3-isobutilamino-metil)-5-isopropil-fenil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 20 -N-((S)-3-[4-[5-(3-dimetilaminometil-5-isopropil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-[2-etil-4-(5-{3-[(etil-metil-amino)-metil]-5-isopropil-fenil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-[2-etil-4-(5-{3-isopropil-5-[(metil-propil-amino)-metil]-fenil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 25 -N-((S)-3-[4-(5-{3-[(butil-metil-amino)-metil]-5-isopropil-fenil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-2-etil-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-[2-etil-4-(5-{3-[(isobutil-metil-amino)-metil]-5-isopropil-fenil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 30 -N-((S)-3-[4-[5-(3-dietilaminometil-5-isopropil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-[2-etil-4-[5-(3-isopropil-5-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-[4-[5-(4-dimetilaminometil-3-etil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 35 -N-((S)-3-[2-etil-4-(5-{3-etil-4-[(etil-metil-amino)-metil]-fenil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-[2-etil-4-(5-{3-etil-4-[(isobutil-metil-amino)-metil]-fenil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 40 -N-((S)-3-[2-etil-4-[5-(3-etil-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-[4-[5-(4-dimetilaminometil-3-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- (S)-3-[2-cloro-4-(5-{3-[(etil-metil-amino)-metil]-5-metil-fenil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-6-metil-fenoxi]-propan-1,2-diol;
- 45 -N-((S)-3-[4-(5-{3-[(etil-metil-amino)-metil]-5-metil-fenil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;

–N–{(S)–3–[2–cloro–4–(5–{3–[(etil–metil–amino)–metil]–5–metil–fenil]–[1,2,4]oxadiazol–3–il)–6–metil–fenoxi]–2–hidroxi–propil]–2–hidroxi–acetamida;

–N–{(S)–3–[4–(5–{3–[(etil–metil–amino)–metil]–5–metil–fenil]–[1,2,4]oxadiazol–3–il)–2–metoxi–6–metil–fenoxi]–2–hidroxi–propil]–2–hidroxi–acetamida; y

5 –(S)–3–[2–etil–4–(5–{3–[(etil–metil–amino)–metil]–5–metil–fenil]–[1,2,4]oxadiazol–3–il)–6–metil–fenoxi]–propan–1,2–diol.

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

10 11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, para uso como medicamento.

12. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de trastornos o enfermedades asociadas a un sistema inmune activado.

13. El uso de acuerdo con la reivindicación 12 para la prevención o el tratamiento de enfermedades o trastornos seleccionados entre el grupo que consiste en rechazo de órganos transplantados tales como riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, córnea y piel; enfermedades implante–*versus*–huésped producidas por el trasplante de células madre; síndromes autoinmunes incluyendo artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedades inflamatorias del intestino tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerante, psoriasis, artritis psoriásica, tiroiditis tales como tiroiditis de Hashimoto, uveo–retinitis; enfermedades atópicas tales como rinitis, conjuntivitis, dermatitis; asma; diabetes de tipo I; enfermedad autoinmune post–infecciosa incluyendo fiebre reumática y glomerulonefritis post–infecciosa; cánceres sólidos y metástasis tumorales.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados a un sistema inmune activado.

15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la prevención o en el tratamiento de enfermedades o trastornos seleccionados entre el grupo que consiste en rechazo de órganos transplantados tales como riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, córnea y piel; enfermedades implante–*versus*–huésped producidas por el trasplante de células madre; síndromes autoinmunes incluyendo artritis reumatoide, esclerosis múltiples, enfermedades inflamatorias del intestino tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerante, psoriasis, artritis psoriásica, tiroiditis tales como tiroiditis de Hashimoto, uveo–retinitis; enfermedades atópicas tales como rinitis, conjuntivitis, dermatitis; asma; diabetes tipo I; enfermedades autoinmunes post–infecciosas incluyendo fiebre reumática y glomerulonefritis post–infecciosa; cánceres sólidos y metástasis tumorales.